UNTERSUCHUNGEN ZUR FLÜSSIGKEITSRETENTION BEI NICHTDIURETISCHER ANTIHYPERTENSIVER THERAPIE AM MODELL DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE

Frank Thevenod

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538112_0006

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. Schoeppe)
Abteilung für Nephrologie
(Leiter: Prof. Dr. W. Schoeppe)

UNTERSUCHUNGEN ZUR FLÜSSIGKEITSRETENTION BEI NICHTDIURETISCHER ANTIHYPERTENSIVER THERAPIE AM MODELL DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Frank Thevenod aus Agadir (Marokko)

Frankfurt am Main 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. J. Müller

Referent: Prof. Dr. med. K. M. Koch

Korreferent: Prof. Dr. med. D. Jonas

Tag der mündlichen Prüfung: 17. August 1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	3
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 Akute Versuche	8
2.1.1 Allgemeine Versuchsbedingungen	8
2.1.2 Versuchsgruppen	8
2.1.3 Protokoll	10
2.1.4 Operationsverfahren	10
2.1.5 Analytische Methoden	12
2.2 Chronische Versuche	14
2.2.1 Allgemeine Versuchsbedingungen	14
2.2.2 Versuchsgruppen	15
2.2.3 Protokoll	16
2.2.4 Methoden	17
2.2.4.1 Unblutige Blutdruckmessung im chronischen Experiment ("Tail-cuff-Methode")	17
2.2.4.2 Einsatz der osmotischen "mini-pumps"	18
2.2.4.3 Messung des Gesamtkörper-Wassergehaltes	19
2.3 Berechnungen und statistische Auswertungen	22
2.3.1 Berechnungen	22
2.3.2 Statistische Auswertungen	25
3. ERGEBNISSE	26
3.1 Akute Versuche	26
3.1.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	26

Seite

3.1.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), renaler Blutfluß (RBF) und Filtrationsfraktion (FF) 27

3.1.3 Urinfluß, Natriumausscheidung und prozentuale Natriumreabsorption 28

3.2 Chronische Versuche 32

3.2.1 Unblutig gemessener systolischer Blutdruck während 12-tägiger Beobachtungsperiode 32

3.2.2 Prozentualer Gesamtkörper-Wassergehalt (Ges.K.W.%) 34

3.2.3 Clearanceversuche 35

4. DISKUSSION 42

4.1. Diskussion der angewandten Methoden 42

4.1.1 Die spontan hypertensive Ratte (SHR) als Modell der essentiellen Hypertonie 42

4.1.2 Einfluß der Anästhesie auf die untersuchten Parameter 45

4.1.3 Die unblutige Blutdruckmessung bei der Ratte 46

4.2. Diskussion der Ergebnisse 47

5. ZUSAMMENFASSUNG 66

6. TABELLEN UND ABBILDUNGEN 70

7. LITERATUR 100

1. EINLEITUNG

Ein wesentlicher Bestandteil der Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen ist die medikamentöse Behandlung der Hypertonie (1-5). Bei der Entwicklung und dem Einsatz geeigneter Medikamente sollten zwei wichtige Gesichtspunkte berücksichtigt werden: 1) der Angriffspunkt der Pharmaka sollte möglichst auf die den Hypertonus verursachenden pathophysiologischen Vorgänge gerichtet sein, d.h. eine kausale Therapie sollte angestrebt werden. 2) Die verwendeten Antihypertensiva sollten frei von Nebenwirkungen sein.

Bei dem jetzigen Stand der pharmakologischen Forschung ist die Erfüllung dieser Forderungen nur begrenzt möglich. Daher müssen derzeit in der antihypertensiven Therapie Medikamentenkombinationen verabreicht werden, um neben der Blutdrucksenkung unerwünschte Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente untereinander auszugleichen (6-10).

Eine häufige Nebenwirkung antihypertensiver Therapie ist die klinisch beobachtete Neigung zur Flüssigkeitsretention, die routinemäßig den gezielten Einsatz von Diuretika notwendig macht (11-13). Diese Nebenwirkung hebt nicht nur die antihypertensive Wirkung der Pharmaka auf, gelegentlich treten klinisch relevante Komplikationen auf, wie Ödeme, Herzinsuffizienz und pulmonale Überwässerung (14-16).

Die Beschreibung der Flüssigkeitsretention als Nebenwirkung findet sich schon in den fünfziger Jahren bei den damals gebräuchlichen Substanzen. In klinischen Studien wurden bei Hexamethonium (17), Pentolinium (18), Reserpin (19) und Guanethidin (20,21) Natrium- und Wasserretention nachgewiesen. Für die derzeit verwendeten Pharmaka finden sich im einzelnen folgende, zum Teil widersprüchliche Angaben: Alpha-Methyl-Dopa, ein zentral wirkendes Antisympathikotonikum, verursachte, wie einige Autoren nachwiesen, bei chronischer Anwendung an Hypertonikern Ödeme und eine Herzinsuffizienz (14,22). Andere beobachteten ebenfalls bei hypertonen Patienten eine nur über wenige Tage anhaltende antinatriuretische Wirkung, die zu einer Flüssigkeitsretention in einem Ausmaß von 2-3 kg führte. Danach wurde keine weitere Retention beobachtet (23, 24). Für Clonidin, eine ebenfalls zentral wirkende Substanz, sind die Angaben über Flüssigkeitsretention widersprüchlich. Akut wurden von einigen Untersuchern eine verminderte Natriumausscheidung sowohl bei normotensiven Hunden (25) als auch bei essentiellen Hypertonikern (26) gesehen. Gifford fand bei herzinsuffizienten Patienten nach chronischer Applikation von Clonidin eine vermehrte Flüssigkeitsretention (15). Jedoch wurde auch ein Abfall des austauschbaren Natriums bei chronischer Clonidingabe an Hypertonikern beobachte (27). Noch unüber-

sichtlicher sind die Berichte über ß-adrenerge Blocker, in erster Linie Propranolol. Nies et al. fanden eine Flüssigkeitsretention bei akuter systemischer und intrarenaler Gabe von Propranolol an normotensiven Ratten (28). Hingegen fand Greven bei akuten Experimenten mit normotensiven Ratten eine Zunahme der Natriumausscheidung (29). Dieses Verhalten konnte an Hunden ebenfalls nachgewiesen werden (30).

Für die in der antihypertensiven Therapie weniger gebräuchlichen Alpha-Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin (31) und Indoramin (32) gibt es bei chronischem Verabreichungsmodus klinische Beobachtungen über Flüssigkeitseinlagerungen. Auch das dieser Gruppe zugeordnete Prazosin, ein Alpha-Rezeptorenblocker mit postsynaptischer Wirkung, kann in der klinischen Anwendung sowohl Flüssigkeitsretention verursachen (33), als auch ohne Einfluß auf den Natrium-Wasser-Haushalt bleiben (34).

Am einheitlichsten und auffälligsten jedoch ist die Beschreibung der Flüssigkeitsretention bei der Anwendung sogenannter Vasodilatatoren, d.h. von Substanzen, die direkt den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur beeinflussen (7). Insbesondere wird für Minoxidil und Diazoxid in klinischen Untersuchungen eine Flüssigkeitsretention beschrieben (16, 35-40), jedoch ist Hydralazin ebenfalls mit dieser Nebenwirkung behaftet (41,42).

Die Auswertung der Literaturberichte über die Flüssigkeitsretention bei antihypertensiver Therapie ergibt kein klares Bild. Abgesehen davon, daß einzelne Autoren keine Volumenretention beoachten konnten, ist die Interpretation dieses Phänomens aus folgenden Gründen erschwert: Die meisten Studien geben keine Auskunft über den kardiovaskulären Zustand der untersuchten Patienten; es wurden Patienten mit unterschiedlichen Hochdruckmechanismen und unterschiedlicher Nierenfunktion verglichen; häufig wurde eine Behandlung mit Kombinationen von Antihypertensiva in die Studien einbezogen. Weiterhin wurden in vielen Fällen gleichzeitig Diuretika verabreicht. Wegen der zahlreichen Variablen in den klinischen Studien lassen sich weder sichere Aussagen zu Beziehungen zwischen Ödemen und einzelnen Medikamenten noch zu Mechanismen der Flüssigkeitsretention machen.

Wenn tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Flüssigkeitsretention bei Gabe von antihypertensiven Medikamenten durchgeführt wurden, hatten sie schwerwiegende Nachteile: Es wurden normotensive Versuchstiere verwendet, die Medikamente wurden zum Teil in pharmakologischen Dosierungen verabreicht (43 - 45), die dem klinisch-therapeutischen Vorgehen nicht entsprachen, und es wurden akute Experimente (teilweise in anästhesiertem Zustand) durchgeführt (z.B. 46,47).

Die vorliegenden klinischen und experimentellen Daten

erlauben keine klare Beschreibung und Deutung des beobachteten Phänomens. Um den oben erwähnten zahlreichen klinischen Variablen und den inadäquaten Tiermodellen zu entgehen, wurde für die vorliegenden Untersuchungen ein tierexperimentelles Modell gewählt, in dem folgende Bedingungen gegeben waren: Identischer Hochdruckmechanismus, gleicher Ausgangsblutdruck, eine vergleichbare Blutdrucksenkung, vergleichbare Nierenfunktion und jeweils Anwendung nur eines Pharmakons.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. An hypertensiven Ratten (SHR-Stamm) war zu prüfen, ob eine antihypertensive Therapie mit verschiedenen Pharmaka bei identischer Blutdrucksenkung zur Natrium- und Flüssigkeitsretention führt.
2. Es wurden die Auswirkungen der jeweiligen antihypertensiven Therapie auf die renale Hämodynamik untersucht, um zu klären, ob eine etwaige Salz- und Flüssigkeitsretention in Beziehungen zu Veränderungen der renalen Hämodynamik steht.
3. Beim etwaigen Auftreten von Flüssigkeitsretention war zu klären, ob sich aus dem Wirkmodus des jeweils verwendeten Pharmakons Rückschlüsse auf die pathogenetischen Mechanismen der Ödembildung bei antihypertensiver Therapie ableiten lassen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Akute Versuche

2.1.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

Verwendet wurden 63 männliche, spontan hypertensive Ratten (SHR, Kyoto-Wistar-Strain, Firma Ivanovas, Kißlegg), 10-14 Wochen alt, mit einem mittleren Gewicht von 231±33 g. Alle Tiere hatten Zugang zu Leitungswasser und zu einer Standarddiät (Hope Farms, Woerde, Holland) mit einem Natriumgehalt von 135 mmol/kg. Außerdem wurden die Tiere in einem automatisierten System mit Hell/Dunkel-Rhythmik gehalten. 12 bis 18 Stunden vor Versuchsbeginn wurde ihnen das Futter entzogen.

2.1.2 Versuchsgruppen

Es wurden 6 Gruppen gebildet, eine Kontrollgruppe und 5 Medikamentengruppen.

10 Tiere: Kontrollgruppe, der das Lösungsmittel für Minoxidil verabreicht wurde (0,3 ml Propylen-Glykol und Wasser im Verhältnis 1:1).

12 Tiere: Minoxidil 1mg/kg Körpergewicht (Upjohn Company, Kalamazoo, USA) in 0,3 ml Lösungsmittel für Minoxidil.

12 Tiere: Clonidin 3,5 µg/kg KG (Catapresan^{R}, Boehringer, Ingelheim, FRG) in 0,2 ml einer mit Natriumchlorid hergestellten Verdünnung der in handelsüblichen Ampullen enthaltenen Lösungen.

8 Tiere: Diazoxid 6,5 mg/kg KG (Hypertonalum^{R}, Byk-Essex, München, FRG) in 0,5 ml einer mit NaCl hergestellten Verdünnung der in handelsüblichen Ampullen enthaltenen Lösung.

7 Tiere: Guanethidin 5 mg/kg KG in 0,3 ml physiologischer Kochsalzlösung (Ismelin^{R}, Ciba Laboratories, Horsham, Sussex, GB).

14 Tiere: Captopril mit einer priming Dosis von 1o mg/kg KG in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung sowie nach einstündiger Äquilibrationszeit eine kontinuierliche Infusion von 2mg/kg KG/h, gelöst in Ringerlactat (SQ 14225, Firma van Heyden, München, FRG).

Bei Minoxidil, Clonidin und dem Lösungsmittel für Minoxidil wurde 3 Stunden vor Versuchsbeginn die in Lösung benutzte Substanz intraperitoneal gespritzt. Bei Guanethidin erfolgte die Verabreichung über einen intravenösen Zugang. Dies gilt ebenfalls für Diazoxid, das als Bolus gespritzt wurde, und für das Medikament Captopril. Die Latenzzeit von 3 Stunden zwischen Injektion und Versuchsbeginn wurde in Pilotstudien ausgetestet und sollte einen Gleichgewichtszustand von systemischer Verteilung und Wirkung gewährleisten.

Für jede Substanz wurde in Vorversuchen die Dosis ermittelt, die eine Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks um 15-20 mmHg erzielte.

2.1.3 Protokoll

Nach Anästhesie und Operation (wie in 2.1.4 beschrieben) wurden Clearance-Versuche gestartet: Einer Äquilibrierperiode von 30 Minuten folgten zwei hydropenische Perioden von 2 x 30 Minuten Dauer. Nach einer 30-minütigen Volumenexpansionsperiode mit insgesamt 3-4 % des Körpergewichtes einer Ringer-Lactat-Lösung wurden zwei weitere 20-minütige Clearanceperioden durchgeführt. Es wurden mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF), renaler Blutfluß (RBF), Hämatokrit (Hkt), Urinausscheidung (U_V) und Natriumkonzentration von Serum und Urin als direkte Parameter bestimmt. Indirekte Parameter waren glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Natriumausscheidung (Na_{Ex}) und prozentuale Natriumreabsorption (%Na.Reabs.) (siehe Punkt 2.3).

Diese Bestimmungen erfolgten für jede Clearanceperiode und die Mittelwerte der Doppelmessungen vor und nach Volumenbelastung wurden als Grundlage für die statistische Auswertung verwendet.

2.1.4 Operationsverfahren:

Die Versuchstiere wurden drei Stunden nach Medikamentenverabreichung mit einer intraperitonealen Injektion von 100 mg/kg Körpergewicht Äthyl-(1-methylpropyl)-

thiobarbitursäure (Inactin, Byk-Gulden, Konstanz, FRG) anästhesiert. Anschließend wurden sie auf einen beheizten OP-Tisch befestigt, um die Körpertemperatur auf 36 bis 37° C zu halten. Nach der Tracheotomie (PE-240) wurde ein Polyäthylenschlauch (PE-50) in die linke Femoralarterie zur kontinuierlichen Blutdruck- und Herzfrequenzaufzeichnung eingeführt. Der Katheter war mit einem Druckmeßelement Statham P23 Db und einem 2-Kanalschreiber (Beckman Dynograph) verbunden. Das System wurde regelmäßig mit einem Gauer-Druckeichgerät geeicht. Durch Verwendung von heparinisierter Kochsalzlösung in dem System wurde das Gerinnen des Blutes im Polyäthylenschlauch verhindert. Die rechte Femoralarterie wurde für die Blutentnahmen während der Clearancemessungen und den anschließenden Volumenersatz mit Ringer-Lactat-Lösung mit einem PE50-Polyäthylenschlauch kanüliert. In die linke Vena jugularis externa wurde ein PE-50-Katheter eingeführt zum laufenden Flüssigkeitsersatz, zur Dauerinfusion von Inulin ^{14}C (NEN, Boston, USA) und gegebenenfalls zur Medikamentenverabreichung. Das Abdomen wurde durch eine mediane Laparotomie eröffnet und diese durch einen T-förmigen Schnitt nach links erweitert. Der linke Ureter wurde mit einem PE-50-Polyäthylenschlauch katheterisiert und der Urin unter Paraffinabschluß in einen vorgewogenen

Plastikkolben geleitet. Nach Entfernung des adventitiellen Bindegewebes wurde die linke Nierenarterie in den Meßkopf (flow transducer, Modell EP 401,5) eines elektromagnetischen Blutflußmessers (Modell 501 square wave electromagnetic flowmeter, Firma Carolina Medical Electronic, USA) eingelegt. Die registrierten Flußraten wurden ebenfalls auf dem 2-Kanal-Beckman-Dynograph aufgezeichnet. Dann wurden die freigelegten Gewebsflächen mit Parafilm abgedeckt, um Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung zu vermindern. Die Operationsdauer betrug 60 bis 90 Minuten. Nach Abschluß der operativen Eingriffe wurde ca. 1% des Körpergewichtes an Ringer-Lactat-Lösung infundiert, um die operationsbedingten Flüssigkeitsverluste zu ersetzen. Unmittelbar nach Beendigung des Versuchs wurden die Tiere mit einer Überdosis von Inactin^{R} getötet und das Gewicht der ausgebluteten Nieren bestimmt.

2.1.5 Analytische Methoden:

Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie renaler Blutfluß wurden direkt gemessen. Zur Bestimmung der GFR wurde radioaktiv markiertes Inulin ^{14}C, gelöst in Ringerlactat, verwendet. Zum Beginn der Äquilibrierperiode wurde ein Bolus von 3 µCi Inulin ^{14}C, gelöst in 0,5 ml Ringerlactat, über den Jugulariskatheter verabreicht und danach eine Erhaltungsdosis

von 2 µCi/Stunde über einen Perfusor (Firma Braun, Melsungen) infundiert. Die Perfusionsrate betrug bis zur Volumenexpansionsperiode 0,05 ml/Min. Während der Volumenexpansionsperiode war die Inulinkonzentration in der verabreichten Ringer-Lactat-Lösung 4-fach niedriger als in beiden vorangegangenen Clearanceperioden. Nach Volumenbelastung wurde die Perfusorpumpe auf 0,1 ml/Min. gestellt bei gleicher Inulindosis pro Zeiteinheit wie in den vorangangenen Clearanceperioden. Der Urin wurde während der Clearanceperioden gesammelt und der Urinfluß durch Abwiegen der in der jeweiligen Periode ausgeschiedenen Menge bestimmt.

In der Mitte der jeweiligen Clearanceperiode wurde ca. 250 µl Blut aus der rechten Femoralarterie zur Serumgewinnung entnommen. Das Enteiweißen der Serum- bzw. Urinproben erfolgte durch Zusetzen von 250 µl 20%iger Trichloressigsäure zu 50 µl Serum bzw. Urin und Abzentrifugieren des ausgefällten Eiweißes in einer Beckman-Spinco-Microfuge. Anschließend wurden bei Zweifachbestimmung je 100 µl des Überstandes in Kunststoffzählfläschchen (Zinsser Minis 88, Fa. Zinsser, Frankfurt, FRG), die mit 3 ml einer Szintillationsflüssigkeit (Packard Instagel) gefüllt waren, pipettiert. Nach weiterer Zugabe von 500 µl Aqua bidestillata wurde die Inulin ^{14}C-Aktivität

dieser Proben nach Abkühlung und Abdunkelung in einem Flüssigkeits-Szintillationsspectrometer (Packard-Tri-Carb, Modell 3380) gemessen.

Der Hämatokrit wurde zu Beginn und am Ende des Experimentes mit Hilfe eines heparinisierten Mikro-Hämatokrit-Röhrchens (50 µl Vollblut) bestimmt, das in einer Adams Autocrit-Zentrifuge zentrifugiert wurde (Clay Adams, Parsippany, NJ, USA). Die Hämatokritbestimmung war notwendig zur Berechnung der Filtrationsfraktion und zur Eichung des elektromagnetischen Flowmeters.

Zur Bestimmung der Natriumausscheidung und der prozentualen Natriumreabsorption wurde sowohl im Serum als auch im Urin die Natriumkonzentration mit einem Eppendorf Flammenphotometer bestimmt.

2.2. Chronische Versuche

2.2.1 Allgemeine Versuchsbedingungen:

Zusätzlich wurden chronische Versuche an 61 männlichen SHR, 6-8 Monate alt, mit einem Durchschnittsgewicht von 377±3o g durchgeführt. Vorbedingung war ein systolischer Blutdruck zwischen 190 und 220 mmHg, der unblutig ermittelt wurde (siehe 2.2.4.1), nachdem die Tiere mehrere Tage an das Verfahren adaptiert worden waren. Die Medikamente wurden verabreicht durch eine in den Intraperitonealraum implantierte osmo-

tische "mini-pump" (Alzet Corporation, Palo Alto/CA, USA) (48). Diese mini-pumps ermöglichten eine kontinuierliche Medikamentenabgabe über einen Zeitraum von ca. 12 Tagen.

2.2.2 Versuchsgruppen:

14 Tiere: Kontrollgruppe mit Verwendung von Minoxidil-vehikel (Propylenglycol, gelöst 1:1 in destilliertem Wasser)

15 Tiere: Minoxidil (1,2 mg/kg KG/Tag), als Vehikel diente das Minoxidillösungsmittel)

10 Tiere: Clonidin (20 µg/Kg KG /Tag, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung

8 Tiere: Guanethidin (20 mg/kg KG/Tag, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung.

Abweichend von diesem Protokoll wurde Captopril (30 mg/kg KG/Tag in 1,5 ml Aqua bidestillata gelöst) an 8 Tiere oral über eine Schlundsonde einmal täglich verabreicht. Der unterschiedliche Verabreichungsmodus machte die Bildung einer zweiten Kontrollgruppe von 6 Tieren nötig, denen unter gleichen Bedingungen täglich 1,5 ml Aqua bidestillata ebenfalls über eine Schlundsonde appliziert wurde.

In Vorversuchen wurde die Medikamentendosis ermittelt, die den systolisch gemessenen Bludruck um 40 bis 50 mmHg senkte.

2.2.3 Protokoll

Der systolische Blutdruck und das Körpergewicht wurden in zweitägigen Abständen zweimal gemessen. Dann erfolgte die Bestimmung des prozentualen Gesamtkörper-Wassergehaltes (%TBW) mittels tritiierten Wassers (HTO). Anschließend wurde die osmotische minipump implantiert oder die orale Fütterungsperiode gestartet. Am 4., 7. und 10. Tag wurde der systolische Blutdruck erneut registriert. Nach 12 Tagen Beobachtungszeit wurde das %TBW erneut bestimmt. Anschließend wurden die Tiere wie in den akuten Experimenten anästhesiert und einem Endversuch ausgesetzt zur Beurteilung der renalen Hämodynamik und des Verhaltens der renalen Ausscheidung von Natrium und Urin. Narkose und Operationsverfahren waren identisch mit denen der akuten Versuche. Hingegen wurden Protokoll und Inulin ^{14}C-Dosierung für die Clearancemessungen leicht abgeändert: Die Priming- und Erhaltungsdosis des Inulin ^{14}C wurden verdoppelt, da die Überlappung der Aktivitätsmuster von ^{3}H und ^{14}C bei der Messung im Packardszintillationszähler zu einer niedrigen Aktivität im reinen ^{14}C-Bereich führte, die nicht eindeutig von der Hintergrundsaktivität unterschiedlich war. Der halbstündigen Äquilibrierperiode folgte nur eine hydropenische Clearanceperiode gleicher Dauer. Die Volumenbelastung erfolgte ebenfalls

mit 3 bis 4 % des Körpergewichtes und wurde gefolgt von nur einer 20-minütigen Clearanceperiode. Zusätzlich zu den Parametern, die in den akuten Experimenten erwähnt sind, wurde nach Tötung der Tiere das Herzgewicht der Ratten bestimmt.

2.2.4 Methoden

2.2.4.1 Unblutige Blutdruckmessung im chronischen Experiment ("Tail-cuff-Methode").

Zur chronischen Blutdrucküberwachung wurde der systolische arterielle Blutdruck unblutig ermittelt. Wesentliche Voraussetzung hierfür war, daß es durch eine Erwärmung des Tieres zu einer Hyperämie des Schwanzes kam. Die Ratten wurden daran gewöhnt, in eine ca. 19 cm lange und mit einem Durchmesser von 6,5 cm versehenen zylinderförmigen Plastikröhre zu sitzen. Diese wurde von einem auf ca. 34° C beheizten Wasserbad umspült, welches als Wärmequelle diente. Der aus der Röhre herausragende Schwanz wurde enthaart, von Schuppen befreit und mit einer hyperämisierenden Salbe (Finalgon^{R}, Anasco, Wiesbaden) bestrichen. Um den Schwanz wurde eine Manschette plaziert und das Strömungsgeräusch der Schwanzarterie mit Hilfe eines Ultraschall-Dopplergerätes (Modell 802A-Doppler, Parks Electronics Laboratories, Oregon, USA) abgehört. Die aufblasbare

Manschette, die mit einem Quecksilbermanometer verbunden war, wurde aufgepumpt bis zum Verschwinden des Gefäßströmungsgeräusches. Bei anschließender Verminderung des Druckes wurde das erste Wiedereinsetzen des Gefäßgeräusches als der systolische Blutdruck bestimmt. Bevor eine Blutdruckmessung als stabil angesehen wurde, wurden die Tiere mindestens dreimal zu Übungszwecken in die Röhre eingebracht, danach wurde jede weitere Blutdruckmessung mindestens dreimal mit reproduzierbaren Werten wiederholt. Die korrekte Einhaltung der Umgebungstemperatur wurde durch einen Thermostat gewährleistet, da eine Hyperthermie rasch zu Kollaps und Tod der Tiere hätte führen können. Die mit dieser Methode ermittelten Werte erwiesen sich als gut reproduzierbar und stimmten mit denen in den Endversuchen blutig gemessenen systolischen Drucken gut überein.

2.2.4.2 Einsatz der osmotischen "mini-pumps"

Die osmotische Minipumpe Alzet 2002 mit einem Füllvolumen von 200 µl und einer Pumpgeschwindigkeit von 0,5 µl/h wurde für alle Implantationsexperimente benutzt. Zunächst wurden die Tiere mit Natriumpentobarbital (Abbott Kela Lab. Ltd, Hoogstrate, Belgien , 70 mg/kg KG intraperitoneal)

anästhesiert. Das Abdomen wurde über einen ca. 4 cm langen medianen Längsschnitt eröffnet und die Minipumpe intraperitoneal eingelegt. Anschließend wurde die Bauchdecke einschichtig mit 4.0 sterilisierter Seide (Fa. Ethicon, Norderstedt, FRG) genäht und die Bauchhaut mit 2-3 Michelklammern verschlossen. Der Eingriff dauerte höchstens 10 Minuten. Anschließend wurden die noch anästhesierten Tiere bis zum Erwachen vor Hypothermie geschützt, indem sie unter eine eingeschaltete Lampe gelegt wurden.

2.2.4.3 Messung des Gesamtkörper-Wassergehaltes.

Der Gesamtkörper-Wassergehalt (Ges.K.W.) wurde mittels Isotopenverdünnung bestimmt. Hierfür wurde mit Tritium markiertes Wasser (HTO) verwendet. Den nüchternen Tieren wurde zunächst 0,95 ml einer HTO-Stammlösung (5o µCi/ml, Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig) intraperitoneal injiziert. Die zur Applikation verwendete 1 ml Spritze wurde unmittelbar vor und unmittelbar nach der Injektion gewogen, so daß sich aus der Gewichtsdifferenz exakt die jeweils verabreichte Menge des mit Tritium markierten Wassers ergab. Als Äquilibrierzeit wurden 3 Stunden gewählt. Frühere Versuche (49) hatten ergeben, daß zwischen der 3. und der 7. Stunde

nach Injektion der HTO-Gehalt im Serum relativ stabil war. Während dieser Zeit hatten die Tiere keine Möglichkeit zur Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Am Ende der Äquilibrierperiode wurde aus der Schwanzvene während einer kurzen Äthernarkose 0,4 ml Blut entnommen.

Das Blut wurde in trockenen, heparinisierten Röhrchen aufgefangen und zentrifugiert (Beckman-Spinco-Mikrofuge). 50 µl Plasma wurden in Kunststoffzählfläschchen (Zinsser Minis 88, Fa. Zinsser, Frankfurt, FRG), die mit 3 ml einer Szintillationsflüssigkeit (Packard Instagel) gefüllt waren, pipettiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 500 µl Aqua bidestillata. Die Proben wurden auf eine gleichmäßige Temperatur gekühlt und abgedunkelt gelagert; anschließend wurde ihre Tritium-Aktivität in einem Szintillationszähler (Packard Trikarb, Modell 3380) 10 Minuten lang gemessen. Alle Messungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Als Leerwert zur Messung der Hintergrundsaktivität dienten Zählgläschen, die nur Szintillationsflüssigkeit und destilliertes Wasser enthielten.

Die zur Berechnung der Gesamtkörper-Wassermenge notwendigen Standardproben wurden hergestellt

durch Verdünnung der HTO-Stammlösung im Verhältnis 1:10. Dies war notwendig, da die Tritiumaktivität der Stammlösung die Zählkapazität des Szintillationszählers überschritten hätte. 50 Mikroliter dieser Standardlösung wurden entsprechend in ein Zählfläschchen mit Szintillationsflüssigkeit und Aqua bidestillata pipettiert und ebenfalls auf ihre ^{3}H-Aktivität untersucht.

Bei der Wiederholungsmessung des Gesamtkörper-Wassergehaltes nach 12-tägiger Beobachtungszeit war es notwendig, vor Injektion des tritiummarkierten Wassers eine Leerwertprobe zu entnehmen, um die Restaktivität nach der ersten Messung subtrahieren zu können.

Wir verzichteten grundsätzlich auf die Bestimmung des Plasma-Wassergehaltes. Bei der Berechnung aller angegebener Gesamtkörperwasserwerte wurden die Plasma-Tritiumkonzentrationen verwendet. Dadurch ergeben sich um ca. 5-6 % zu hohe Werte (50). Dies ist jedoch für die von uns angestellten Vergleiche zwischen einzelnen Versuchsgruppen ohne Belang.

2.3. Berechnungen und statistische Auswertungen.

2.3.1. Berechnungen

Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der MAP wird berechnet nach Burton (51):

$$(1)\ MAP = \frac{P_{systolisch} + (P_{diastolisch} \cdot 2)}{3} \quad (mmHg)$$

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

$$(2)\ GFR = \frac{U \cdot V}{P} \quad (ml/min)$$

Dabei bedeutet:

V = Urinfluß pro Minute (ml/min)

U = ^{14}C-Inulinkonzentration im Urin (cpm/µl)

P = ^{14}C-Inulinkonzentration im Serum (cpm/µl)

Die GFR wird angegeben als ml · min^{-1} · g $Niere^{-1}$.

Renaler Blutfluß (RBF)

Aus dem kontinuierlich registrierten RBF wird für jede Clearanceperiode ein Mittelwert gebildet. Der RBF wird angegeben als ml · min^{-1} · g $Niere^{-1}$.

Filtrationsfraktion (FF)

Die Filtrationsfraktion wird berechnet nach der Formel:

$$(3)\ FF = \frac{GFR}{\text{renaler Plasmafluß}}$$

Dabei errechnet sich der renale Plasmafluß als

$$(4)\ RPF = \frac{RBF \cdot (100 - Hkt)}{100}$$

Urinfluß (U_v)

Der Urinfluß ergibt sich aus den während der Clearanceperioden gesammelten und gewogenen Urinmengen und wird angegeben in µl · min^{-1} · g $Niere^{-1}$.

Natriumausscheidung (Na_{Ex})

Die Natriumausscheidung wird berechnet nach der Formel:

(5) $Na_{Ex} = U_v \cdot U_{Na}$ (µmol/min)

Dabei bedeutet:

U_v = Urinfluß (ml/min)

U_{Na} = Natriumkonzentration im Urin (µmol/ml)

Na_{Ex} wird angegeben in µmol · min^{-1} · g $Niere^{-1}$.

Prozentuale Reabsorption von Natrium (%Na_{Reab})

Die prozentuale Natriumreabsorption wird berechnet nach der Formel:

(6) $\%Na_{Reab} = \frac{Na_{Reab}}{Na_{Filtr}} \cdot 100$ (%)

Die filtrierte Natriummenge errechnet sich als

(7) $Na_{Filtr.} = GFR \cdot Na_S \cdot 0{,}95$ (Donnan-Faktor) (µmol/mi

Na_S = Serumnatriumkonzentration (mmol/l)

Die reabsorbierte Natriummenge (Na_{Reab}) errechnet sich als

(8) $Na_{Reab} = Na_{Filtr} - Na_{Ex}$ (µmol/min)

Relativer Gesamtkörperwassergehalt (Rel.Ges.K.W.)

Entsprechend dem Verdünnungsprinzip berechnet sich das Volumen des Gesamtkörperwassers nach der allgemeinen Formel:

$$V = \frac{g}{C}$$

V = Verteilungsvolumen des verwendeten Markers

g = Injizierte Markermenge

C = Konzentration des Markers im gemessenen Volumen

Zur Bestimmung des Gesamtkörpergehaltes an Wasser wurde folgende veränderte Formel benutzt:

$$(9)\quad \text{Ges.K.W.} = \frac{N_{St} \cdot 10 \cdot (a_2 - a_1)}{N_p} \qquad \text{(ml)}$$

N_{St} = Aktivität von 50 µl einer 1:10 verdünnten Stammlösung HTO (cpm).

a_1 = Leergewicht der zu HTO-Injektion verwendeten Spritze (g).

a_2 = Gewicht der gefüllten Spritze (g)

$a_2 - a_2$ = Menge des injizierten HTO (g bzw. ml)

$N_{St} \cdot 10 \cdot (a_2 - a_1)$ = Aktivität des gespritzen Tritiums (cpm).

N_p = Aktivität von 50 µl der Plasmaprobe (cpm).

Dann errechnet sich der prozentuale Gesamtkörperwassergehalt wie folgt:

$$(10)\quad \text{Rel.Ges.K.W.} = \frac{\text{Ges.K.W.}}{\text{Körpergewicht}} \cdot 100 \qquad (\%)$$

2.3.2. Statistische Auswertungen

Die statistischen Analysen wurden mit dem t-test nach Student, entweder für unpaarige Stichproben mit dem ungepaarten oder für Stichproben-Paare mit dem gepaarten Test, durchgeführt.
Die Ergebnisse wurden als signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% ($p < 0,05$) war.

Die Ergebnisse wurden, wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) angegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1 Akute Versuche

In Tabelle 1 bis 6 (Tabelle 1: Lösungsmittel, Tabelle 2: Minoxidil, Tabelle 3: Diazoxid, Tabelle 4: Clonidin, Tabelle 5: Guanethidin, Tabelle 6: Captopril) sind alle Ergebnisse der Einzelversuche für die Lösungsmittelgruppe und die fünf Medikamentengruppen aufgezeichnet.

3.1.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Drei Stunden nach intraperitonealer bzw. intravenöser Medikamentenverabreichung war der mittlere arterielle Blutdruck im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (Abb. 1). Mit Ausnahme der Diazoxid- und Guanethidingruppe blieb der mittlere arterielle Blutdruck stabil auf diesem gesenkten Niveau während des gesamten folgenden Experimentes. Bei den mit Diazoxid und Guanethidin behandelten Tieren kam es zu einem weiteren, signifikanten Abfall des MAP nach Volumenexpansion.

Der MAP in der Kontrollgruppe betrug in der hydropenischen Phase 160,4 ± 15,6 mmHg und 157,6 ± 18,1 mmHg in der Volumenexpansionsphase. Dagegen wurden für Minoxidil entsprechend 145,3 ± 13,3 mmHg und 144,4 ± 12,4 mmHg gemessen und bei der Diazoxidgruppe 143,3 ± 9,4 und 137,1 ± 8,9 mmHg. Im gleichen Bereich befinden sich die Werte für Clonidin (145,8 ± 11,0 mmHg

sowie 144,8 ± 9,1 mmHg) und Guanethidin (142,3 ± 11,0 mmHg und 139,0 ± 12,9 mmHg). In der Captoprilgruppe betrug der Blutdruck vor Volumenbelastung 142,2 ± 14,7 mmHg, danach 140,7 ± 15,6 mmHg.

3.1.2 Glomeruläre Filtrationsrate, renaler Blutfluß und Filtrationsfraktion

In Tabelle VII sind die Ergebnisse der Messungen des renalen Blutflusses (RBF), der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Filtrationsfraktion (FF) aufgezeichnet.

Durch die Anwendung antihypertensiver Medikamente, mit Ausnahme von Captopril, wurden die Parameter der renalen Hämodynamik im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht beeinflußt. Jedoch stieg der renale Blutfluß nach dem experimentellen Eingriff der Volumenbelastung in allen Gruppen signifikant an, ohne die GFR zu beeinflussen. Als Folge fiel die FF in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe signifikant ab.

Der Hämatokrit war bei allen Tiergruppen nicht signifikant verschieden und bewegte sich in einem Bereich von 50,0 bis 53,0% vor Volumenbelastung. Danach fiel der Hämatokrit signifikant auf 44,0 bis 47,5% ab und war zwischen den einzelnen Gruppen wiederum vergleichbar. Wie oben erwähnt, war die Antwort der renalen hämodynamischen Para-

meter auf Captopril abweichend vom Verhalten der anderen Medikamentengruppen. In unseren akuten Versuchen war die GFR signifikant erhöht, sowohl in der hydropenischen Phase (Kontrolle: 1,07 ± 0,20 versus Captopril: 1,39 ± 0,22 ml/min·g Niere; $p<0,0005$) als auch nach Volumenbelastung (1,02 ± 0,26 versus 1,26 ± 0,26 ml/min· g Niere; $p < 0,0125$). Überraschenderweise fiel die GFR geringgradig unter Volumenexpansion ab. Der renale Blutfluß zeigte ebenfalls höhere Werte als bei den Kontrolltieren: Vor Volumenbelastung 7,80 ± 0,69 vs. 8,71 ± 2,11 ml/min · g Niere;; nach Volumenbelastung 8,99 ± 1,25 vs. 10,38 ± 2,14 ml/min · g Niere Dennoch erreichte nur der Unterschied nach Volumenbelastung das Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Umgekehrt war die FF in der hydropenischen Phase als Folge der ausgeprägten Zunahme der GFR bei gleichzeitigem milden Anstieg des renalen Blutflusses im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (0,29 ± 0,05 vs. 0,36 ± 0,08; $p < 0,025$). Nach Volumenbelastung war der Unterschied nicht mehr signifikant (0,22 ± 0,06 vs. 0,25 ± 0,04; $p < 0,10$).

3.1.3 Urinfluß, Natriumausscheidung und prozentuale Natriumreabsorption

Die Ergebnisse der Messungen von Urinfluß und Urinnatriumausscheidung sind in Abb. 2 und 3 graphisch

wiedergegeben. Bei beiden Parametern wurden parallele Änderungen beobachtet. Sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den therapierten Tieren verursachte Volumenbelastung einen signifikanten Anstieg von Urinfluß und Natriumausscheidung, verglichen mit der jeweiligen hydropenischen Clearanceperiode. Beim Vergleich der Kontrolltiere mit den therapierten Tieren dagegen, zeigten sich bei den therapierten Tieren zwei unterschiedliche Verhaltensweisen. Bei einer Gruppe von Medikamenten verursachte die akute Blutdrucksenkung eine verminderte Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung, bei anderen Medikamenten blieben Natriurese und Diurese, verglichen mit den Kontrolltieren, gleich oder nahmen sogar zu: Nach Gabe der vasodilatierenden Substanzen Minoxidil und Diazoxid sowie des peripheren Inhibitors des sympathischen Tonus Guanethidin war im Vergleich mit den Kontrolltieren der Urinfluß sowohl in der hydropenischen Phase (Kontrollen: 3,21 $\pm$ 1,43 ul/min · g Niere; Minoxidil: 2,17 $\pm$ 0,91 µl/min, $p < 0,05$; Diazoxid: 1,90 $\pm$ 0,46 µl/min, $p < 0,0125$; Guanethidin: 1,48 $\pm$ 0,48 µl/min, $p < 0,005$) als auch nach Volumenexpansion (Kontrolle: 6,95 $\pm$ 2,87 µl/min · g Niere; Minoxidil: 4,33 $\pm$ 2,08 µl/min, $p < 0,025$; Diazoxid: 3,63 $\pm$ 0,75 µl/min, $p < 0,005$; Guanethidin: 3,98 $\pm$ 1,79 µl/min, $p < 0,0125$) signifikant niedriger. Das gleiche

Verhalten zeigte die Natriumausscheidung nach Volumenexpansion (Kontrollen: 1,06 ± 0,63 µmol/min · g Niere; Minoxidil: 0,49 ± 0,37 µmol/min, $p < 0,0125$; Diazoxid: 0,34 ± 0,19 µmol/min, $p < 0,005$; Guanethidin: 0,54 ± 0,31 µmol/min, $p < 0,05$). In der hydropenischen Phase war die Natriumausscheidung bei den drei Medikamenten ebenfalls niedriger als bei den Kontrolltieren, der Unterschied war bei der Minoxidilgruppe jedoch nicht signifikant (Kontrollen: 0,26 ± 0,25 µmol/min · g Niere; Minoxidil: 0,16 ± 0,14 µmol/min, n.s.; Diazoxid: 0,05 ± 0,02 µmol/min, $p < 0,025$; Guanethidin: 0,06 ± 0,03 umol/min, $p < 0,05$).

Dagegen änderte der zentrale Inhibitor des sympathischen Nervensystems Clonidin diese Parameter kaum: Der Urinfluß in der hydropenischen Phase betrug 2,35 ± 1,37 µl/min · g Niere (n.s. gegenüber den Kontrolltieren), in der Phase nach Volumenbelastung 6,78 ± 4,41 µl/min (ebenfalls nicht signifikant). Die Natriumausscheidung zeigte auch sowohl in der hydropenischen Phase (0,17 ± 0,13 µmol/min · g Niere, n.s.) als auch nach Volumenexpansion (1,19 ± 0,98 µmol/min · g Niere, n.s.) keinen Unterschied, verglichen mit den entsprechenden Perioden der Kontrolltiere.

Der Converting-Enzyme-Inhibitor Captopril wiederum verursachte einen signifikant erhöhten Urinfluß

(hydropenische Phase: 5,60 ± 2,88 µl/min · g Niere, $p < 0,005$; Volumenexpansionsphase: 16,62 ± 9,20 µl/min · g Niere, $p < 0,0025$) und Urinnatriumausscheidung (hydropenische Phase: 1,06 ± 0,70 µmol/min · g Niere, $p < 0,0005$; Volumenexpansionsphase: 3,91 ± 2,98 µmol/min · g Niere, $p < 0,0005$) gegenüber den jeweiligen Clearanceperioden der Kontrolltiere.

Tabelle VIII stellt die entsprechenden Werte für Urinfluß und Natriumausscheidung vor und nach Volumenbelastung noch einmal zusammen. Gleichzeitig ist in der Tabelle das deckungsgleiche Verhalten der Werte für die prozentuale Natriumreabsorption wiedergegeben.

Faßt man die Ergebnisse der akuten Experimente zusammen, so beeinflußt eine signifikante und vergleichbare Blutdrucksenkung durch antihypertensive Medikamente mit verschiedenen Angriffspunkten die renale Hämodynamik nicht. Lediglich bei Captopril findet sich eine Zunahme von GFR, RBF und FF. Vasodilatierende Substanzen wie Minoxidil und Diazoxid sowie Guanethidin führen im Vergleich zu Kontrolltieren zu einer verminderten Ausscheidung von Urin und Natrium. Nach Clonidingabe findet sich kein Unterschied zu den Kontrolltieren, während Captopril offenbar sogar einen diuretischen und natriuretischen Effekt hat.

3.2 Chronische Versuche

Die Tabellen 9 bis 20 (Tabelle 9 und 10: Lösungsmittel, Tabellen 11 und 12: Minoxidil, Tabellen 13 und 14: Clonidin, Tabellen 15 und 16: Guanethidin, Tabellen 17 und 18: Kontrolltiere für Captopril, Tabellen 19 20: Captopril) geben alle Befunde der Einzelversuche für die Kontrollgruppen sowie für die Clonidin-, Minoxidil-, Guanethidin- und Captoprilgruppen wieder.

3.2.1 Unblutig gemessener systolischer Blutdruck während 12-tägiger Beobachtungsperiode

In allen chronischen Experimenten wurde zur Überwachung des Therapieerfolges der mit den Minipumpen applizierten antihypertensiven Pharmaka der systolische Blutdruck vor und während des Experiments mehrfach bestimmt.

Der mittlere systolische Blutdruck der einzelnen Gruppen vor Applikation der antihypertensiven Medikamente lag zwischen 199,5 und 216,9 mmHg (Tab.21). Bei chronischer Verabreichung von Minoxidil, Guanethidin und Clonidin mittels mini-pumps wurde der systolische Blutdruck um 40 bis 50 mmHg gesenkt (Abb. 4). Die Blutdruckwerte blieben auch im signifikant erniedrigten Bereich während des gesamten Beobachtungszeitraumes. Der intraarteriell gemessene systolische Blutdruck am Ende der Beobachtungsperiode

war vergleichbar mit dem indirekt gemessenen Blutdruck (Abb. 4) Die statistische Auswertung der der Abbildung zugrundeliegenden Daten erfolgt in der Tabelle 21.

In der Captoprilgruppe wurde das Medikament oral in 1,5 ml H_2O gelöst verabreicht. Demgemäß wurde eine Kontrollgruppe gebildet, der täglich das entsprechende Volumen H_2O ohne Captopril über eine Schlundsonde appliziert wurde. Die Ergebnisse der unblutigen und blutigen systolischen Blutdruckmessungen für diese beiden Gruppen sind in der Abbildung 5 und in der Tabelle 22 dargestellt.

In der Captoprilgruppe stimmten intraarteriell gemessene systolische Blutdruckwerte gut mit den unblutigen Meßwerten überein (161,9 $\pm$ 7,0 mmHg vs. 165,6 $\pm$ 5,6 mmHg); dagegen war der intraarterielle Wert in der Kontrollgruppe signifikant höher (214,2 $\pm$ 3,8 mmHg, vs 202,5 $\pm$ 8,2 mmHg, $p < 0,05$). Chronische Gabe von Captopril führte zu einem signifikanten Blutdruckabfall von 206,3 $\pm$ 8,8 mmHg auf 165,6 $\pm$ 5,6 mmHg ($p < 0,0005$ im gepaarten t-Test). Dagegen war der Blutdruck in der Kontrollgruppe konstant über die gesamte Versuchsdauer (200,0 $\pm$ 7,1 mmHg vor und 202,5 $\pm$ 8,2 mmHg am Ende der Beobachtungsperiode).

3.2.2 Prozentualer Gesamtkörperwassergehalt (Ges.K.W.%)

Der Einfluß von Antihypertensiva auf den Gesamtkörperwassergehalt wurde mit Hilfe von tritiiertem Wasser bestimmt. Verglichen wurde der relative Gesamtkörperwassergehalt vor Therapie und am Ende der Beobachtungsperiode. Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse dieser Bestimmungen. Vor Implantation wichen prozentualer Gesamtkörperwassergehalt der Medikamentengruppen und der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander ab (Tab. 21 und 22). Während der prozentuale Gesamtkörperwassergehalt bei den Kontrolltieren während des Beobachtungszeitraumes konstant blieb (74,21 $\pm$ 1,76 vs. 74,81 $\pm$ 1,75%; n.s., stieg dieser in der Minoxidilgruppe signifikant an (72,89 $\pm$ 2,35 vs 76,57 $\pm$ 2,97 %; $p < 0,0025$) und ebenfalls in der Guanethidingruppe (73,98 $\pm$ 1,44 vs. 77,58 $\pm$ 2,70%; $p < 0,0025$). Bei den mit Clonidin behandelten Tieren fiel der prozentuale Gesamtkörperwassergehalt nicht signifikant ab (74,96 $\pm$ 3,1 vs. 72,06 $\pm$ 2,91%; n.s.). Bei der Captoprilgruppe war der prozentuale Gesamtkörperwassergehalt vor Implantation fast identisch mit dem Wert der eigenen Kontrollgruppe (75,50 $\pm$ 0,99 und 75,50 $\pm$ 1,96 %). Nach 12-tägiger Medikamentenwirkung erfolgte ein signifikanter Abfall bei den Captopril behandelten Tieren, während die Kontrolltiere keine Änderung erfuhren (Captopril 72,13 $\pm$ 1,72; $p < 0,005$ im gepaarten t-Test und Kontrolle 74,87 $\pm$ 2,62 % n.s.).

3.2.3 Clearanceversuche

Am Ende der Beobachtungsperiode wurde ein ähnliches Clearance-Experiment durchgeführt wie bei den akuten Experimenten. MAP, Parameter der renalen Hämodynamik, Urinfluß, renale Natriumausscheidung und prozentuale Natriumreabsorption wurden vor und nach Volumenbelastung (3 - 4 % des Körpergewichtes) gemessen. Tabelle 23 gibt die Daten einschließlich statistischer Auswertung für Minoxidil, Guanethidin, Clonidin und ihre Kontrollgruppe wieder, während die Tabelle 24 eine Übersicht über die Ergebnisse der Captoprilserie mit eigener Kontrollgruppe bringt.

In den Endversuchen war der mittlere arterielle Blutdruck bei den behandelten Tieren signifikant erniedrigt ($p < 0,05$), verglichen mit den Kontrolltieren (154,8 $\pm$ 21,6 mmHg vor Volumengabe in den Kontrollen versus 136,3 $\pm$ 11,1 für Minoxidil, 132,5 $\pm$ 12,7 für Clonidin und 132,6 $\pm$ 13,0 mmHg für Guanethidin). Bei den Kontrollen mit Schlundsondenverabreichung betrug der Blutdruck 181,3 $\pm$ 5,4 mmHg, in der Captoprilgruppe 131,5 $\pm$ 9,9 mmHg ($p < 0,001$). Der Blutdruck fiel in der Minoxidilgruppe bei akuter Volumenbelastung signifikant ab (136,3 $\pm$ 11,1 und 128,5 $\pm$ 10,3 mmHg, $p < 0,025$). In den anderen Gruppen blieb der MAP unverändert auf dem gesenkten Niveau. Ingsgesamt war

für Clonidin, Minoxidil und Guanethidin die Senkung des MAP mit etwa 20 mmHg geringer als für die Captoprilgruppe (50 mmHg).

Die während des abschließenden Clearance-Experiments erhobenen Daten zur renalen Hämodynamik zeigen, daß im Gegensatz zu den Tieren der akuten Versuche die 6 bis 8 Monate alten, spontan hypertensiven Ratten keine signifikante Veränderung von RBF und FF nach Volumenbelastung aufweisen. GFR, RBF und FF waren nicht signifikant verschieden bei Kontrolltieren und medikamentös behandelten Tieren.

Während sich also für die Globalhämodynamik sowohl zwischen Kontrolltieren und therapierten Tieren als auch innerhalb der Gruppe der therapierten Tiere keine wesentlichen Unterschiede ergeben, zeigt die Analyse der Parameter der renalen Ausscheidungsfunktion jedoch eine Zunahme des Urinflusses (U_V), der Natriumausscheidung (Na_{Ex}) sowie eine Abnahme der prozentualen Reabsorption nach Volumenbeladung in allen Gruppen.

Der mittlere Urinfluß der Kontrolltiere (Tabelle 23) betrug 4,90 $\pm$ 4,04 µl/min · g Niere vor und 9,68 $\pm$ 6,44 ul/min · g Niere nach Volumengabe. Nach chronischer Applikation von Minoxidil wurde eine signifikant niedrigere Diurese vor (2,73 $\pm$ 1,06 µl/min,

$p < 0,05$) und nach Volumenbelastung (4,78 ± 2,37 µl/min, $p < 0,01$) registriert, verglichen mit den entsprechenden Clearanceperioden der Kontrolltiere. Das gleiche Verhalten weist die mit Guanethidin behandelte Tiergruppe auf (vor: 1,78 ± 0,85 µl/min, $p < 0,025$; nach: 3,82 ± 0,89 ul/min, $p < 0,0125$). Hingegen unterscheiden sich die Absolutwerte des Urinflusses nach Clonidin (vor: 3,51 ± 2,71 µl/min, n.s.; nach Volumenbelastung: 7,05 ± 4,13 µl/min, n.s.) nicht von denen der Kontrollgruppe

Bei der Natriumausscheidung wurde ein ähnliches Verhalten beobachtet: Bei den Kontrolltieren nahm die Natriumausscheidung im Urin von 0,67 ± 0,63 µmol/min g Niere vor Volumenbelastung auf 1,28 ± 0,89 µmol/min nach Volumengabe zu. Bei Minoxidil behandelten Tieren betrug der Mittelwert für die Natriumausscheidung 0,41 ± 0,23- vor und 0,75 ± 0,44 µmol/min · g Niere nach Volumenbelastung. Der letzte Wert war signifikant erniedrigt ($p < 0,025$) gegenüber den Kontrolltieren. In der Guanethidingruppe war die Natriumausscheidung signifikant niedriger (vor: 0,10 ± 0,03, $p < 0,0125$, nach: 0,45 ± 0,37 µmol/min · g Niere, $p < 0,025$) als bei den nicht medikamentös behandelten Tieren. Die Natriumexkretion in der Clonidingruppe war vergleichbar mit der der Kontrolltiere (vor 0,35 ± 0,35, n.s.; nach: 1,0 ± 0,77 µmol/min · g Niere, n.s.).

Identische Aussagen konnten für die prozentuale Natriumreabsorption getroffen werden. Die Kontrollwerte betrugen 99,41 ± 0,78 % vor und 99,00 ± 0,94 % nach Volumengabe. Unter Minoxidil waren die Vor- (99,72 ± 0,16%) und Nachwerte (99,53 ± 0,20 %) signifikant erhöht ($p < 0,05$) verglichen mit den jeweiligen Perioden der Vergleichstiere. Das gleiche gilt für die Guanethidingruppe (vor Volumenbelastung 99,92 ± 0,03%, nach Volumenbelastung 99,72 ± 0,21 %, $p < 0,05$). Nach Clonidin war die prozentuale Natriumreabsorption von den Kontrolltieren nicht signigikant verschieden (99,76 ± 0,27 % vor und 99,31 ± 0,49 % nach Volumengabe).

Etwas different dazu ist das Verhalten der mit Captopril behandelten Tiere (Tabelle 24). Der Urinfluß bei der speziellen Kontrollgruppe betrug vor Volumenbelastung 4,47 ± 3,48 µl/min und die Natriumausscheidung 0,83 ± 0,57 µmol/min · g Niere. Nach Volumenexpansion zeigte die Kontrollgruppe eine Diurese (9,78 ± 7,77 µl/min · g Niere) und Natriurese (2,08 ± 1,78 µmol/min · g Niere). In der Captoprilgruppe war der Urinfluß in der hydropenischen Periode nicht signifikant verschieden von den Kontrolltieren (5,84 ± 5,80 ul/min); hingegen zeigten die mit Captopril behandelten Tiere vor Volumengabe eine signifikante

Verminderung der Natriumausscheidung (0,34 ± 0,37 µmol/min · g Niere, $p < 0,05$) verglichen mit den Kontrolltieren. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe führte Volumenbelastung nicht zu einer signifikanten Diurese (7,52 ± 3,77 µl/min) verglichen mit dem entsprechenden Wert der hydropenischen Phase. Verglichen mit dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe bestand kein signifikanter Unterschied. Volumengabe führte zwar zu einem signifikanten Anstieg der Natriurese (0,95 ± 0,49 µmol/min) im Vergleich mit dem Vorwert, dieser war aber deutlich geringer als in der Kontrollgruppe, ohne allerdings einen signifikanten Unterschied zu erreichen.

Die prozentuale Natriumreabsorption folgte trendmäßig der Änderung der Natriumausscheidung (vor Volumenbeladung: Kontrolltiere: 99,61 ± 0,27 %, Captopril: 99,71 ± 0,27%, n.s.; nach Volumenbeladung: Kontrolltiere: 98,91 ± 0,80 % ; Captopril: 99,39 ± 0,42%, ebenfalls n.s.).

In Versuchen mit chronischer Applikation antihypertensiver Medikamente mittels osmotischer mini-pumps an wachen Tieren wurde der Blutdruck während einer 12-tägigen Untersuchungsperiode in allen behandelten Tiergruppen signifikant gesenkt. Bei Prüfung der Frage einer Flüssigkeitsretention mit Hilfe des Parameters

des relativen Gesamtkörperwassers zeigten Minoxidil und Guanethidin eine signifikante Zunahme des relativen Gesamtkörperwassergehaltes innerhalb dieser 12 Tage, während Clonidin den Prozentualen Gesamtkörperwassergehalt nicht veränderte. Captopril führte sogar zu einer signifikanten Abnahme dieses Parameters. Messungen der renalen Hämodynamik in den chronischen Experimenten am Ende der Beobachtungsperiode zeigten ein etwas differentes Verhalten von denen der akuten Versuche. Hingegen bestätigten die Parameter der renalen Flüssigkeits- und Natriumausscheidung grundsätzlich die Ergebnisse der akuten Versuche. Die renale Hämodynamik zeigte in allen Gruppen mit chronischer Medikamentengabe sowohl in der hydropenischen Phase als auch in der Volumenexpansionsphase keine Unterschiede gegenüber den Werten der Kontrollgruppe. Abweichend von den akuten Versuchen wurde durch chronische Applikation von Captopril keine signifikante Zunahme von GFR und RBF beobachtet. Während in den akuten Experimenten bei allen Tiergruppen nach Volumenexpansion der renale Blutfluß signifikant anstieg, zeigten die chronischen Versuche keine Änderung des renalen Blußflusses nach Volumengabe. Minoxidil und Guanethidin zeigten eine signifikante Retention von Flüssigkeit und Natrium, verglichen mit der Kontrollgruppe. Clonidin beein-

flußte bei chronischen Volumenexpansion die Parameter Flüssigkeits- und Natriumausscheidung nicht. Das Verhalten der mit Captopril therapierten Tiere zeigte im Gegensatz zu den akuten Experimenten nur eine geringe Zunahme der Urin- und Natriumausscheidung.

4. DISKUSSION

4.1 Diskussion der angewandten Methoden

Die bisherigen experimentellen Studien zum Flüssigkeitshaushalt bei Gabe antihypertensiv wirkender Pharmaka haben den gravierenden Nachteil, daß sie mit normotensiven Versuchstieren durchgeführt wurden und damit nur schlechte Voraussetzungen zur Interpretation der Ergebnisse bieten. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb als Ausgangspunkt der Untersuchung ein hypertensives Tiermodell gewählt.

4.1.1 Die spontan hypertensive Ratte (SHR) als Modell der essentiellen Hypertonie

Ob die von uns verwendete spontan hypertensive Ratte als Tiermodell der essentiellen menschlichen Hypertonie zu betrachten ist, bleibt immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen (52, 53). Für die Annahme, daß es sich bei der spontanen Hypertension der Ratte um eine der essentiellen Hypertonie vergleichbare Erkrankung handelt, spricht, daß der Beginn der Hochdruckerkrankung sowohl bei der essentiellen Hypertonie des Menschen als auch bei der spontan hypertensiven Ratte im frühen Alter auftritt. Darüber hinaus werden Ähnlichkeiten des hämodynamischen Verhaltens gefunden, nämlich ein erhöhter peripherer Widerstand bei einem normalen Herzzeitvolumen (54). Auffällig ist auch, daß Umge-

bungsfaktoren, wie Salzbeladung und Streß, sowohl bei der essentiellen Hypertonie als auch bei den SHR eine Rolle spielen (55). In gleicher Weise wird für beide Hochdruckformen das Vorhandensein primär neuraler Mechanismen angenommen (56). So findet man beim essentiellen Hypertoniker häufig erhöhte zirkulierende Serumkatecholamine (57,58) oder z.B. einen verstärkten Blutdruckanstieg und eine vermehrte Katecholaminausschüttung auf mentalen Streß hin (59). Bei spontan hypertensiven Ratten verursacht Immobilisation einen verstärkten Blutdruckanstieg und eine vermehrte Katecholaminausschüttung (60). Darüber hinaus läßt sich durch eine Immunsympathektomie bei der SHR die Entwicklung des erhöhten Blutdruckes vermeiden (61). Auch die Art der Spätschäden, die sowohl beim Menschen als auch bei der hypertensiven Ratte auftreten (Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Niereninsuffizienz) stimmt gut überein (56).

Wir haben dieses Modell gewählt, weil es nicht nur wegen seiner Parallelen zur menschlichen Hypertonie sondern auch, weil es gegenüber der Klinik der menschlichen Hypertonie den oben erwähnten wesentlichen Vorteil bot, daß die spontan hypertensiven Ratten im Hinblick auf klinischen Zustand, Nierenfunktion, kardiovaskulären Status und einen, wenn auch nicht

endgültigen definierten Hochdruckmechanismus, eine homogene Population darstellen.
Auszuschließen war jedoch nicht, daß der spezifische Hochdruckmechanismus der spontan hypertensiven Tiere die Reaktion auf Antihypertensiva in Abhängigkeit von ihrem Wirkungsmechanismus beeinflussen würde. Insbesondere könnten Unterschiede in der Ansprechbarkeit des Blutdrucks auf die Gabe verschiedener Medikamente dadurch verursacht sein, daß für die spontan hypertensiven Ratten eine gesteigerte sympathische Aktivität (52 und 56) und eine verminderte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems festgestellt wurde (62). Dennoch dürfte dies für die hier behandelte Fragestellung eher eine untergeordnete Rolle spielen, da die Dosierung der einzelnen Medikamente so gewählt wurde, daß in jedem Fall eine vergleichbare Blutdrucksenkung erzielt wurde. Die verwendeten Dosierungen der antihypertensiven Medikamente stehen teilweise in Einklang mit den in der klinischen Anwendung gebräuchlichen Dosen - Clonidin (25), Minoxidil (36), Diazoxid (38) - . Zum Teil wurden höhere Dosen appliziert als in der klinischen Pharmakotherapie üblich - Guanethidin (19), Captopril (73) - . Dabei waren sie immer noch deutlich niedriger als die in Experimenten mit normotensiven Tieren applizierten pharmakologischen Dosen (42-44).

4.1.2 Einfluß der Anästhesie auf die untersuchten Parameter

Zur Beurteilung der erzielten Ergebnisse ist es weiterhin notwendig, die Frage zu diskutieren, inwieweit die verwendeten Protokolle und Meßtechniken Einfluß nehmen auf Veränderungen der Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung, wie sie bei den Tieren nach Blutdrucksenkung beobachtet wurden.

Ein derartiger methodischer Einfluß könnte durch die Anästhesie bedingt sein. In den akuten Versuchen und in den Clearance-Experimenten wurden die Tiere mit dem Barbiturat-Anästhetikum Inactin betäubt. Von Barbituraten ist bekannt, daß sie das sympathische Nervensystem wie auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimulieren und dadurch akut eine Antidiurese und Flüssigkeitsretention verursachen (63, 64). Es ist denkbar, daß die genannten Anästhesieeffekte die Wirkung der verwendeten antihypertensiven Pharmaka modifizieren. Sie können jedoch nur die akut beobachteten Veränderungen erklären, nicht jedoch die der Beobachtungen in den chronischen Versuchen an wachen Tieren. Eine wahrscheinlich der Anästhesie und/oder der chirurgischen Präparation zuzuordnende Beobachtung ist die geringe Natriurese bei den Kontrolltieren nach Volumenexpansion. Im Ge-

gensatz dazu wird bei wachen SHR nach Volumenexpansion eine überschießende Natriurese beobachtet (65, 66). Da sich jedoch beim Vergleich der akuten Experimente am anästhesierten Tier mit den chronischen Experimenten am wachen Tier ein qualitativ weitgehend deckungsgleiches Verhalten der jeweiligen Flüssigkeitsausscheidung finden läßt, kann davon ausgegangen werden, daß die oben genannten Einflüsse der Anästhesie die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflußt haben.

4.1.3 Die unblutige Blutdruckmessung bei der Ratte

In allen chronischen Experimenten wurde der Blutdruck mit Hilfe einer Schwanzmanschettenmethode bestimmt (67). Einige Autoren fanden bei der SHR mit dieser Methodik artifiziell erhöhte Blutdruckwerte (68,69). Die hierfür diskutierten Ursachen waren zum einen die sehr hohen Umgebungstemperaturen (69) in den Röhren und zum anderen auch eine Überreaktivität des sympathischen Nervensystems der spontan hypertensiven Ratten gegenüber streßreichen Ereignissen jeglicher Art (69). In unseren Experimenten wurde die Schwanzmanschettenmethode erst nach einer Eingewöhnungszeit der Tiere an die Aufwärmröhre angewandt. Die dabei gemessenen Blutdruckwerte waren gut reproduzierbar und stimmten insbesondere mit den

intraarteriellen, während der Narkose blutig gemessenen Werten der abschließenden Experimente überein.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Für alle nicht diuretischen Antihypertensiva wird eine Natrium- und Wasserretention als typische Nebenwirkung angenommen (10). Der Beleg für diese Annahmen ist aber trotz zahlreicher klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen nicht sicher geführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind sehr kontrovers, was auch auf das Fehlen methodischer Einheitlichkeit zurückgeführt werden muß. In den klinischen Studien waren die ausgewählten Patientenpopulationen sehr inhomogen im Hinblick auf zugrundliegende Hochdruckätiologie, Alter sowie Nieren- und Herz-Kreislauffunktion. Tierexperimentelle Arbeiten wurden in der Mehrzahl mit normotensiven Tieren durchgeführt; dabei waren die verwendeten Medikamentendosen sehr unterschiedlich, das Ausmaß der Blutdrucksenkung war dementsprechend häufig nicht vergleichbar. Häufig wurden pharmakologische Dosierungen verwendet, die das 20 - 100-fache der in der Klinik benötigten Dosen überschritten. Auch wurden in den klinischen Studien Medikamentenkombinationen appliziert. All diese Störfaktoren schmälern die Aussagekraft früherer Studien bezüglich allgemeiner Ansatzpunkte zur Klärung des pathogenetischen Mechanismus der Ödembildung während antihypertensiver Therapie.

Eine Erklärungsmöglichkeit bietet die Guytonsche Hypothese einer - durch die Nieren vermittelten - direkten Beziehung zwischen Blutdruck und Natriurese. Für den Hypertoniker postulierte Guyton eine veränderte Druck-Natriuresebeziehung in dem Sinne, daß ein erhöhter Blutdruckwert notwendig ist, um eine vergleichbare Natriummenge wie beim Normotoniker auszuscheiden (70). Demzufolge verursacht jedes antihypertensive Pharmakon nur durch die Blutdrucksenkung und unabhängig von seinem Wirkungsmechanismus eine Flüssigkeitsretention, wenn es nicht gleichzeitig in der Lage ist, die Druck-Natriuresebeziehung zu normalisieren (71). Als weitere Erklärungsmöglichkeit wurde eine Beeinflussung der renalen Hämodynamik (GFR, RBF, FF) nach Gabe antihypertensiv wirksamer Medikamente von mehreren Autoren beobachtet (72-74) und für das Verhalten der renalen Natrium- und Wasserausscheidung verantwortlich gemacht (21, 25, 38, 39). Auch wurden neurale und humorale Mechanismen der Flüssigkeitshomöostase für die Flüssigkeitsretention nach Therapie mit Antihypertensiva verantwortlich gemacht (13, 11, 41, 46). Die gegenregulatorische Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse könnten über eine Beeinflussung der renalen Hämodynamik wie auch über direkte tubuläre Effekte die Natrium- und Wasserreabsorption regulieren.

Unsere Untersuchungen konnten an einem der essentiellen Hypertonie vergleichbaren Tiermodell unter Ausschaltung methodischer Störgrößen - das sind: einheitliche Hochdruckätiologie, Alter, Nieren- und Herz-Kreislauffunktion in den verschiedenen experimentellen Gruppen sowie Applikation von Monosubstanzen in therapeutischer Dosierung zur Erzielung einer vergleichbaren Blutdrucksenkung - die Eingangs aufgestellte Fragestellung folgendermaßen beantworten:

1) Natrium- und Flüssigkeitsretention stellt kein uniformes Verhalten nach Blutdrucksenkung durch Antihypertensiva dar.
2) Wenn Flüssigkeitsretention unter antihypertensiver Therapie auftritt, ist diese unabhängig von Veränderungen der renalen Hämodynamik.
3) Die Untersuchungen geben Hinweise dafür, daß das sympathische Nervensystem und die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse wesentlich an der Pathogenese der Ödembildung beteiligt sind. Letztere ist offenbar davon abhängig, ob eine Interferenz der Pharmaka mit diesen gegenregulatorischen Achsen der Flüssigkeitshomöostase auftritt und ob eventuell gleichzeitig direkte Effekte dieser Substanzen auf die renalen Transportvorgänge bestehen.

Ad 1:

Verursacht durch Anästhesie und chirurgische Präpara-

tion zeigten alle akut untersuchten Tiere während der hydropenischen Periode eine Antidiurese, verglichen mit wachen Tieren (82). Dennoch war bei Urinfluß und Natriumausscheidung trotz nahezu identischer Blutdrucksenkung ein deutlicher Unterschied zwischen den verwendeten Substanzen zu erkennen. Während die mit Minoxidil, Diazoxid und Guanethidin therapierten Tiere signifikant weniger Natrium und Wasser als die Kontrolltiere ausschieden, zeigten die mit Clonidin therapierten Tiere keinen Unterschied zu den Kontrolltieren und die mit Captopril behandelten Tiere schieden mehr Natrium und Wasser aus als die Kontrolltiere. Nach Volumenexpansion blieb dieses Verhaltensmuster bestehen, d.h. bei den mit Minoxidil, Diazoxid und Guanethidin behandelten Tieren nahmen die Diurese und Natriurese signifikant geringer zu als bei den Kontrolltieren und den mit Clonidin behandelten Tieren. Bei den mit Captopril behandelten Tieren trat verglichen mit den Kontrolltieren eine signifikant stärkere Diurese und Natriurese auf.

Da nicht auszuschließen war, daß die beobachteten Ergebnisse durch Akuteffekte, wie chirurgische Präparation und Anästhesie, aber auch durch Akuteffekte der Pharmaka - wie zum Beispiel einen initialen Blutdruckanstieg durch eine periphere α-agonistische Wirkung von Clonidin (75) oder passageres venöses pooling,

hervorgerufen durch Guanethidin, Clonidin oder Captopril (20, 76, 77) - beeinflußt waren, führten wir zusätzliche, chronische Experimente an wachen Tieren unter Verwendung der osmotischen Minipumpe durch. In diesen Experimenten wurde zur Beurteilung der Flüssigkeitsbilanz das relative Gesamtkörperwasser herangezogen. Das Verhalten des Gesamtkörper-Wasserraumes bestätigt bei nahezu gleichstarker Blutdrucksenkung voll die Beobachtungen der akuten Experimente. Minoxidil und Guanethidin führten zu einer Retention, während Clonidin den Wasserhaushalt unverändert ließ, tendenzmäßig sogar zu einem Abfall führte. Captopril verursachte eine signifikante Abnahme des Gesamtkörperwassergehaltes. Auch die nach 12-tägiger Therapie durchgeführten abschließenden Clearance-Experimente bestätigten im Prinzip das akut beobachtete Verhaltensbild. Schon in der hydropenischen Periode schieden die mit Guanethidin und Minoxidil behandelten Tiere weniger Natrium im Urin aus als die Kontrolltiere, während die mit Clonidin therapierten Tiere, verglichen mit den Kontrolltieren keine Abweichung zeigten. Bei den Captopriltieren war der Urinfluß zwar niedriger als bei den Kontrolltieren, der Unterschied war aber nicht signifikant. Hingegen war die Natriurese signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren. Dieses Verhalten ist möglicherweise Folge des durch die chronische Anwendung von Captopril

bedingten Volumenmangels. Nach Volumenexpansion zeigten die mit Minoxidil und Guanethidin behandelten Tiere eine signifikant geringere Diurese und Natriurese als die Kontrolltiere, während in diesem Fall zwischen den mit Clonidin und Captopril behandelten Tieren und den Kontrolltieren kein Unterschied auftrat.
Daß Pharmaka vom Vasodilatorentyp eine Flüssigkeitsretention verursachen, steht in guter Übereinstimmung mit einer Vielzahl von klinischen und experimentellen Berichten (16, 37, 47, 78). Demnach verursachen die am stärksten wirksamen Vasodilatoren Minoxidil und Diazoxid eine deutliche Verminderung der Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung mit Gewichtszunahme und Ödembildung. Klinisch war die Anwendung dieser Medikamente lediglich in Kombination mit hohen Dosen von Schleifendiuretika möglich (37,40). Ähnliche klinische und experimentelle Daten liegen auch für Hydralazin, einem klinisch häufig angewandten Vasodilatator vor (41).

In unseren akuten und chronischen Experimenten führte eine Blutdrucksenkung mit Clonidin zu keiner Veränderung der Flüssigkeits- und Natriumausscheidung vor und nach Volumenexpansion, verglichen mit Kontrolltieren; eher war angedeutet das Gegenteil der Fall. Im Gegensatz dazu stehen klinische Studien, bei denen nach akuter Gabe von Clonidin an esssentielle Hypertoniker eine verminderte Natriumausscheidung beobachtet wurde. Aller-

dings befanden sich auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in dieser Gruppe (26). Eine 5-tägige Therapie mit Clonidin führte bei einer, jedoch im Hinblick auf Alter, Hochdruckätiologie und Nierenfunktion stark variierenden Population von Hypertonikern zu einer nur geringgradigen positiven Flüssigkeitsbilanz (79). Gifford sah eine besonders ausgeprägte Retention lediglich bei herzinsuffizienten Patienten (15). Unsere Befunde befinden sich aber in Übereinstimmung mit einer Studie von Campese et al, der bei einer 6-wöchigen Therapie von essentiellen Hypertonikern mit normaler Nierenfunktion einen Abfall des Plasmavolumens und des austauschbaren Natriums beobachtete (27).

Die experimentellen Berichte über die Wirkung von Clonidin auf die Natrium- und Wasserbilanz sind ebenfalls widersprüchlich. Da in der Regel Akutversuche an normotensiven Tieren gemacht wurden, ist die Übertragbarkeit dieser Befunde auf hypertone Tiere beschränkt. Marchant fand bei akuter intrarenaler Gabe von Clonidin an normotensiven Hunden eine Natriumretention (25). Andere Untersucher fanden jedoch bei normotensiven Hunden und Ratten nach akuter intravenöser Gabe eine Diurese und Natriurese (43,45,75). Nicht mit unseren Versuchen vergleichbar sind auch die dabei verwendeten Dosierungen. Während unsere Dosierung sich am antihypertensiven Effekt orientierte, wurden in den zitierten

Experimenten 20 bis 100-fach pro Kilogramm Körpergewicht höhere Clonidin dosen verwendet, die in einer der erwähnten Untersuchungen zu einer bis zu 30 Minuten langer Blutdrucksteigerung führte (45). Im Gegensatz zu diesen klinischen und experimentellen Befunden, die wegen der erwähnten Einschränkungen aus methodischen Gründen nur zu sehr bedingt verwendbaren Aussagen führten, belegen unsere Experimente, daß Clonidin, angewandt an der SHR, in einer blutdrucksenkenden Dosis weder akut noch chronisch eine Flüssigkeitsretention verursacht.

Beim Antisympathikotonikum Guanethidin führten unsere Experimente sowohl akut wie chronisch zu einer Natrium- und Flüssigkeitsretention. Experimentell fand Zins allerdings an normotensiven Hunden keine Flüssigkeitsretention nach Guanethidingabe (47). In klinischen Berichten ist jedoch die Flüssigkeitsretention ein häufiges Phänomen (20,21), das sogar die antihypertensive Wirkung dieses Pharmakons mindert (20). Ob allerdings die dort erwogenen Ursachen - Herzinsuffizienz wegen verminderter sympathischen Tonus am Herzen (20), venöses pooling infolge Dilatation der Kapazitätsgefäße (20) und Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Orthostasereaktion (64) - die von uns experimentell beobachtete Retention bedingen, ist fraglich, da SHR des von uns verwendeten Alters keine Herz-

insuffizienz aufweisen (54) und andererseits die von uns durchgeführte Volumenexpansion ein etwa stattfindendes venöses pooling weitgehend kompensiert hätte.

Captopril führte in unseren Versuchen zu keiner Flüssigkeitsretention. In den akuten Experimenten kam es sogar zu einer verstärkten Natriurese und Diurese, im chronischen Versuch zu einer Abnahme des relativen Gesamtkörper-Wassergehaltes. Dies steht im Einklang mit anderen experimentellen Befunden an SHR und Ratten mit renovaskulärem Hochdruck (80) und mit Befunden bei Hypertonikern, bei denen nach Gabe von Captopril eine vermehrte Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung beschrieben wurde (81).

Ad 2:

Trotz eines charakteristischen Verhaltens der Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung je nach verwendetem Medikament blieben sowohl in den akuten als auch in den chronischen Experimenten die GFR und der renale Blutfluß nach Gabe von Minoxidil, Diazoxid, Guanethidin und Clonidin gleich und unverändert gegenüber den Kontrolltieren. Abweichend verhielten sich lediglich die mit Captopril behandelten Tiere im akuten Experiment. Sie wiesen eine im Vergleich zu den Kontrolltieren gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate und einen gesteigerten renalen Blutfluß auf, die den Parametern wacher

Tiere in der Literatur entsprechen (82). Vermutlich konnte Captopril eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Anästhesie und chirurgische Präparation und einen dadurch vermittelten Abfall der genannten Parameter unterbinden. Von dieser Ausnahme abgesehen, weist der bei der Anwendung der übrigen Pharmaka beobachtete renale Blutfluß (RBF) bei deutlich gesenktem Blutdruck auf einen Abfall des renalen vaskulären Widerstandes hin. Die GFR hingegen blieb unverändert. Unsere Beobachtungen zur Hämodynamik stehen zum Teil im Widerspruch zu Berichten über den Abfall der GFR und/oder des RBF nach antihypertensiver Therapie. So wurde für Diazoxid in Tierexperimenten ein Abfall des mittels PAH gemessenen RBF beobachtet (47. Diese scheinbare Diskrepanz beruht aber offenbar auf einem methodischen Artefakt, verursacht durch die Interferenz von Diazoxid mit dem PAH-Exkretionsmechanismus in der Niere. Solche Ergebnisse waren nicht reproduzierbar, wenn zur Messung des RBF elektromagnetische Flowmeter verwendet wurden (46, 83,84). Dies wurde auch in unseren Experimenten gezeigt. In neueren Arbeiten über Minoxidil und Hydralazin finden sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung des RBF und der GFR (37,41). Nach Gabe von Guanethidin wurde von einigen Autoren eine Einschränkung von GFR und RBF beobachtet (21). Als Ursache hierfür wird in der Literatur die Zunahme einer bestehenden Herzinsuffizienz

vermutet (20). Diese Voraussetzung war aber in unseren Experimenten nicht gegeben. Für Clonidin wurde im allgemeinen, wie auch in unseren Versuchen, keine Verminderung der GFR und RBF nach Blutdrucksenkung beobachtet. Obgleich für Clonidin nach akuter Gabe keine Verringerung des gesamten peripheren Widerstands beobachtet und die Blutdrucksenkung in erster Linie auf eine Verringerung des Herzzeitvolumens zurückgeführt wird (85), muß bei einer unveränderten renalen Durchblutung ein Rückgang des renalen Gefäßwiderstands angenommen werden. Dieses Verhalten wird dadurch erklärt, daß es nach Gabe von Clonidin zu einer Umverteilung des peripheren Widerstands mit Anstieg in einzelnen Arealen und gleichzeitigem Abfall, insbesondere im Bereich des renalen Gefäßbettes kommt (86,87,88).

Ad. 3:

Für die Flüssigkeitsretention nach Gabe von Vasodilatatoren und Guanethidin werden verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht, deren gemeinsamer efferenter Anteil aber das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sein dürften So wurde nach Gabe von vasodilatierenden Medikamenten, wie Minoxidil, Hydralazin, Diazoxid, erhöhte Plasmareninaktivitäten mehrfach beschrieben (42, 89-91).

Die Renin-Freisetzung mag dabei verursacht sein durch eine direkte Dilatation des vas afferens als intrarenalem Barorezeptor, hervorgerufen durch die vasodilatierenden Pharmaka (92,93). Dadurch könnte so einerseits die renale Durchblutung trotz Blutdrucksenkung erhalten bleiben, andererseits aber zu einer Reninstimulation führen, die in der Folge durch Angiotensin II und dessen direkte tubuläre Effekte (94, 95) oder aber auch durch eine gesteigerte Aldosteronsekretion zur Flüssigkeitsretention führt.

Ein zweiter indirekter Weg zur Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch vasodilatierende Substanzen besteht in ihrer Fähigkeit, das sympathische Nervensystem über den Baroreflex zu stimulieren (91). Diese Steigerung der sympathischen Aktivität wiederum führt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (64,96). Die Aktivierung des Sympathikus wird erkennbar an einer gesteigerten Herzfrequenz, aber auch an erhöhten Spiegeln von zirkulierenden Katecholaminen, die auch nach jahrelanger Vasodilatatorentherapie erhöht gefunden werden (97). Ein weiterer Beleg für diesen Mechanismus ist, daß durch Gabe von Propranolol, einem ß-adrenergen Sympathikusblocker, nicht nur die Reflextachykardie unterdrückt wird, sondern auch die unter Vasodilatatoren erhöht gefundenen Plasma-Reninspiegel zu etwa 90 % wieder gesenkt werden (98).

Das sympathische Nervensystem stellt einen weiteren, direkt wirksamen efferenten Mechanismus zur Ergänzung einer Flüssigkeitsretention dar. So kann ein gesteigerter Sympathikustonus zu einer Flüssigkeits- und Natriumretention führen, und zwar nicht nur über den Effekt einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, sondern vermutlich auch über direkte sympathische Effekte am renalen Gefäßsystem und am tubulären Apparat (99). Während unsere Befunde eine renale Vasokonstriktion mit Verminderung des Blutflusses und einer erhöhten Filtrationsfraktion ausschließen, könnten direkte tubuläre Effekte der renalen Nerven von Bedeutung sein. Auf Grund der morphologischen Befunde von Müller und Barajas konnte nachgewiesen werden, daß sich sympathische Neurone bis hin zur Basalmembran des proximalen Tubulus erstrekken (100). Auch konnte durch Rezeptor-Bindungsstudien der Nachweis für α_2-adrenerge Rezeptoren in der Nierenrinde (107) und am proximalen Tubulus geführt werden (102). In MIkropunktionsuntersuchungen wurde durch Stimulation von renalen Nerven nachgewiesen, daß eine Änderung der proximalen Reabsorption ohne Veränderung der renalen Hämodynamik möglich ist (99, 103). Demnach könnten direkte tubuläre Effekte der renalen Sympathikusnerven oder zirkulierende Katecholamine ohne Veränderung der renalen Hämodynamik zu einer Flüssigkeitsretention nach Vasodilatatorentherapie führen.

Wie bei den Vasodilatatoren beobachteten wir auch bei dem Sympathikusblocker Guanethidin eine Flüssigkeitsretention ohne Auswirkung auf die renale Hämodynamik. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (20,21). Guanethidin hat keine zentralen Effekte. Die Freisetzung von Katecholaminen aus peripheren Sympathikusnerven wird verhindert. Die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark ist jedoch nicht eingeschränkt. Eine diskutierte Ursache für die Flüssigkeitsretention beim Menschen ist die unter Guanethidin auftretende schwere orthostatische Hypertension. Die daraus resultierende relative Hypovolämie kann z.B. über den intrarenalen Barorezeptormechanismus das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimulieren. Letzteres kann aber zur Erklärung unserer Experimente nicht herangezogen werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, daß nach Gabe von Guanethidin die Reninfreisetzung potenziert wird durch die gleichzeitige Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark (104). So ist vorstellbar, daß Flüssigkeitsretention nach Guanethidingabe entweder mit einer Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Zusammenhang steht oder auf die Wirkung zirkulierender Katecholamine auf die proximal tubuläre Natrium- und Wasserreabsorption zurückzuführen ist.

Clonidin und Captopril, die in erheblichen Umfang mit den für eine Flüssigkeitsretention verantwortlich gemachten efferenten Mechanismen, sympathisches Nervensystem und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, interferieren, verursachten bei vergleichbarer Blutdrucksenkung keine Flüssigkeitsretention und mit Ausnahme der akuten Captoprilversuche auch keine wesentliche Änderung der renalen Hämodynamik.

Abweichend von den bisher besprochenen Pharmaka reduziert Clonidin den peripheren Sympathikotonus durch einen zentral α-agonistischen Effekt. Die Blutdrucksenkung erfolgt akut über eine Senkung des Herzzeitvolumens (26), längerfristig zusätzlich über eine Abnahme des peripheren Widerstandes (85). Klinisch wird nur eine geringgradige Tendenz zur Flüssigkeitsretention beobachtet (26), oder aber ein Natrium- und Flüssigkeitsverlust (27). Unter dem Vorbehalt der oben angeführten methodischen Probleme überwiegen experimentelle Befunde an Hunden (75) und Ratten (43,45), die eine Natriurese und Diurese zeigten. Durch die zentral vermittelte Abnahme des Tonus der sympathischen Nerven (trotz Blutdrucksenksung) nimmt der Tonus des renalen Sympathikus ab (75). Auch die zirkulierenden Katecholamine fallen ab (97). Darüber hinaus wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch Verminderung des zentralen Sympathikotonus gehemmt (75,105, 106).

Weiter wird diskutiert, daß Clonidin als peripherer α-Agonist in der Lage ist, intrarenale α-Rezeptoren, die verantwortlich sind für eine Hemmung der Renin-Freisetzung, zu stimulieren (107,108). Es finden sich auch Belege, daß Clonidin die ADH-Sekretion hemmt (43,109) oder die ADH-Wirkung inhibiert (110). Dieser Effekt, der nur bei sehr hohen Dosen auftrat, führte bei normotensiven Ratten zu einer massiven Diurese, die jedoch innerhalb von 2 Stunden nach Medikamentengabe nachließ (111). Unabhängig davon wurde eine Natriurese beobachtet, die vermutlich auf einen proximalen tubulären Effekt von Clonidin zurückgeführt wurde. Möglicherweise spielen die weiter oben beschriebenen proximal-tubulären α_2-Rezeptoren eine Rolle (43, 102).

In unseren akuten und chronischen Experimenten führte eine Blutdrucksenkung mit Captopril, einem Converting Enzyme Inhibitor, zu keiner Flüssigkeitsretention. Es kam im Gegensatz hierzu in den akuten Experimenten zu einer Natriurese und in den chronischen Experimenten zu einer Abnahme des Gesamtkörperwassergehaltes. Nach akuter Gabe von Captopril wurde eine Verbesserung der renalen Hämodynamik, d.h. eine Zunahme von GFR und RBF gefunden. Dies könnte auf eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückgeführt werden, welches in den akuten Experimenten durch Anästhesie

und chirurgische Eingriffe stimuliert war (63, 64). In den akuten Versuchen am Ende der chronischen Experimente kam es jedoch zu keiner Veränderung der renalen Hämodynamik, obgleich auch hier die Einflüsse von Anästhesie und Chirurgie bestanden. Möglicherweise waren bei den in diesen Versuchen verwendeten älteren Tieren die Gefäße infolge eines lange bestehenden Hochdrucks morphologisch derart verändert, daß ein durch Captopril vermittelter vasodilatatorischer Effekt nicht mehr stattfinden konnte. Morphologische Befunde, die diese Annahme stützen, wurden von Folkow et al. erhoben (112). Daß es nach Blutdrucksenkung durch Captopril zu keiner Flüssigkeitsretention kam, deutet an, daß die Flüssigkeitsretention nach Antihypertensiva eine Folge der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems darstellen könnte. Captopril hemmt die Bildung von Angiotensin II, das direkt die proximale tubuläre Natriumreabsorption steigert (94,95). Darüber hinaus vermindert Captopril auch die Sekretion von Aldosteron, daß die distale tubuläre Natriumreabsorption stimuliert (113). Da das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auch in der Lage ist, das sympathische Nervensystem und seine Reagibilität stimulierend zu beeinflussen (114), könnte Captopril indirekt zu einer Hemmung des sympathischen Nervensystems führen, was wiederum das Ausbleiben einer Flüssigkeitsretention erklären könnte. Zwei mögliche

Angriffspunkte werden dabei diskutiert: Zum einen finden sich experimentelle Anhaltspunkte dafür, daß Angiotensin II die Freisetzung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen stimuliert (115) und daß der Effekt von Noradrenalin abgeschwächt wird, wenn die Bildung von Angiotensin II blockiert ist (116). Zum anderen finden sich Befunde, die belegen, daß die Senkung des Blutdrucks mit Captopril zu keiner Reflextachykardie führt, der Orthostasereflex jedoch andererseits erhalten bleibt (113). Diesen Befund interpretieren Clough et al als Folge der Hemmung eines Arterienwand Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Captopril, die zu einer Veränderung der Sensitivität des Baroreflexes führt (117).
Eine dritte Erklärungsmöglichkeit könnte darin liegen, daß die Blockade des Converting Enzymes zu einer Anhäufung von vasodepressorischen Substanzen wie Bradykinin führt, die tierexperimentell eine Natriurese auslösen (113,118).

Die Untersuchungsergebnisse belegen, daß antihypertensive Therapie, solange sie nicht in der Lage ist, die bislang nicht aufgeklärte pathophysiologische Grundstörung bei essentieller Hypertonie zu beseitigen, das Einsetzen von gegenregulatorischen Mechanismen verursacht, die zu Natrium- und Wasserretention

führen. Eingriffe durch Pharmaka in das etablierte Gleichgewicht zwischen Blutdruck und Flüssigkeitsbilanz führen immer dann zu einer Natrium- und Flüssigkeitsretention, wenn die Pharmaka nicht gleichzeitig in der Lage sind, mit gegenregulatorischen efferenten Mechanismen, die nach den erhobenen Befunden in erster Linie im sympathischen Nervensystem und im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu suchen sind, zu interferieren. So führt die Vasodilatatoren-Therapie bei essentieller Hypertonie vermutlich über die Rekrutierung und Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems zu einer Flüssigkeitsretention. Lediglich antihypertensiv wirkende Substanzen, die sowohl die gegenregulatorischen Hauptachsen Renin-Angiotensin und sympathisches Nervensystem hemmen können und eventuelle zusätzliche direkte renale Angriffspunkte aufweisen, scheinen nicht zu Natrium- und Flüssigkeitsretention zu führen. Schließlich begründen die durchgeführten Untersuchungen den Einsatz von Pharmakakombinationen, die nicht nur in der Lage sind, den Blutdruck kurzfristig zu senken, sondern durch Hemmung der Gegenregulation auch flüssigkeitsretinierende Nebenwirkungen zu verhindern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Eine häufige Nebenwirkung nicht diuretischer antihypertensiver Therapie bei der essentiellen Hypertonie stellt die Flüssigkeitsretention dar. Dies wird durch zahlreiche klinische und tierexperimentelle Untersuchungen gestützt. Bei näherer Betrachtung erlauben die bisher vorliegenden Arbeiten wegen methodischer Variablen - z.B. nicht einheitliche Hochdruckätiologie oder Unterschiede in der Nieren- bzw. Herz-Kreislauffunktion - keine eindeutigen Aussagen bezüglich des Auftretens und der Ursachen der Flüssigkeitsretention.

Die vorliegende Arbeit sollte am Modell der spontan hypertensiven Ratte bei Ausschaltung dieser methodischen Störgrößen den Einfluß antihypertensiver Medikamente mit unterschiedlichem Wirkmodus auf renale Hämodynamik und Flüssigkeitshaushalt herausstellen, um eventuell Rückschlüsse auf die Pathogenese der Flüssigkeitsretention ziehen zu können. In akuten Experimenten wurde durch Applikation von Minoxidil, Diazoxid, Clinidin, Guanethidin und Captopril eine vergleichbare Blutdrucksenkung von ca. 20 mmHg erzielt. Glomeruläre Filtrationrate, renaler Blutfluß und Filtrationsfraktion wurden bei allen Medikamenten, mit Ausnahme von Captopril, nicht beeinflußt. Bei diesem wurde eine signifikante Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate sowie eine deutliche Zunahme von renalem Blutfluß und Filtrationsfraktion regi-

striert, vermutlich als Folge einer Interferenz von Captopril mit der Anästhesiebedingten Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Nach Gabe von Minoxidil, Diazoxid und Guanethidin wurde eine Verminderung der Flüssigkeits- und Natriumausscheidung registriert. Hingegen zeigte sich bei der Gabe von Clonidin keine Änderung dieser Parameter, im Vergleich mit den Kontrolltieren. Captopril führte zu einem signifikanten Anstieg von Urin- und Natriumausscheidung.

Zusätzlich wurden chronische Untersuchungen durchgeführt, um spezifische akute Effekte der verwendeten Medikamente und der Anästhesie auszuschließen. Minoxidil, Clonidin und Guanethidin wurden mittels implantierter Minipumps kontinuierlich über einen Zeitraum von 12 Tagen verabreicht, während Captopril mittels Schlundsonde appliziert wurde.
Wiederum konnte ein vergleichbare und signifikante Senkung des indirekt gemessenen systolischen Blutdrucks erzielt werden. Vor und nach 12-tägiger Beobachtungsperiode wurde der relative Gesamtkörperwassergehalt durch Bestimmung des Tritiumverteilungsraumes als Maß für die Flüssigkeitsbilanz bestimmt. Minoxidil und Guanethidin führten zu einer signifikanten Zunahme des relativen Gesamtkörperwassergehaltes, während Clonidin diesen nicht veränderte. Eine signifikante Abnahme des relativen Gesamtkörperwassergehaltes konnte nach Capto-

pril beobachtet werden. In abschließenden Experimenten zeigten die Parameter der renalen Hämodynamik in allen Tiergruppen keine Veränderung, verglichen mit den Kontrolltieren. Während Minoxidil und Guanethidin eine signifikante Abnahme der Urin- und Natriumausscheidung verursachten, zeigten die mit Clonidin und Captopril behandelten Tiere keinen wesentlichen Unterschied dieser Parameter zu denen der jeweiligen Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse belegen, daß eine durch Antihypertensiva bedingte Blutdrucksenkung bei der spontan hypertensiven Ratte nicht regelhaft zu einer Flüssigkeitsretention führt. Abhängig vom Wirkungsmechanismus der angewandten Medikamente werden Unterschiede im Verhalten der Na- und H_2O Ausscheidung beobachtet. Vasodilatatoren wie Minoxidil und Diazoxid sowie der periphere Hemmer des sympathischen Nervensystems Guanethidin zeigen eine signifikante Flüssigkeitsretention. Hingegen verändern der zentrale Sympathikusinhibitor Clonidin und der Converting-Enzyme-Inhibitor Captopril diese Parameter kaum.

Pharmaka, welche die gegenregulatorischen efferenten Mechanismen der Flüssigkeitshomöostase Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und sympathisches Nervensystem hemmen, wie Captopril und Clonidin, führen nicht zu einer Flüssigkeitsretention. Neben dem Einfluß auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das sympathische Nervensystem könnten zusätzlich auch direkte

tubuläre Effekte dieser Substanzen an der Verhinderung der Flüssigkeitsretention beteiligt sein.

Die Flüssigkeitsretention nach antihypertensiver Therapie steht nicht im Zusammenhang mit der globalen renalen Hämodynamik, im Gegensatz zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und sympathischen Nervensystem, die wesentliche Mechanismen der Ödembildung darstellen könnten.

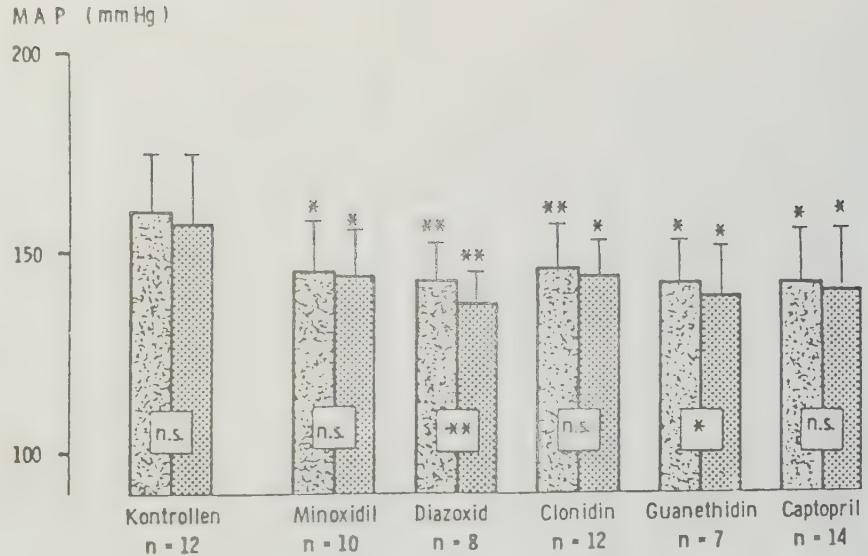

Abb. 1: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) bei akuter antihypertensiver Therapie vor ▨ und nach ▩ Volumenexpansion (*p<0,05; **p<0,01; n.s. = nicht signifikant).
Verglichen wurden die entsprechenden Clearanceperioden der Kontrolltiere und therapierten Tiere (ungepaarter t-Test) bzw. die Clearanceperioden der Tiere vor und nach Volumenexpansion innerhalb der einzelnen Gruppen (gepaarter t-Test).

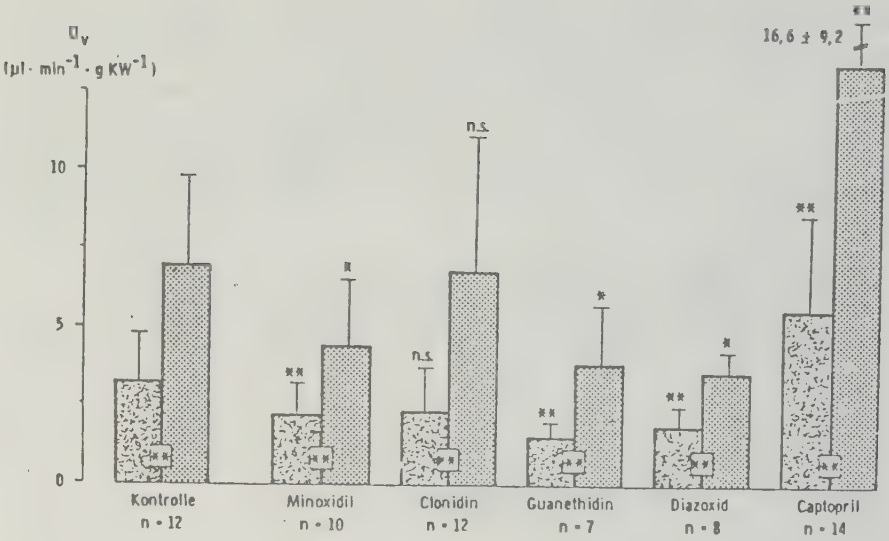

Abb. 2: Urinfluß (U_V) bei akuter antihypertensiver Therapie vor ▨ und nach ▩ Volumenexpansion (*p<0,05, **p<0,01, n.s. = nicht signifikant.
Verglichen wurden die entsprechenden Clearanceperioden der Kontrolltiere und therapierten Tiere (ungepaarter t-Test) bzw. die Clearanceperioden der Tiere vor und nach Volumenexpansion innerhalb der einzelnen Gruppen (gepaarter t-Test). KW = Nierengewicht.

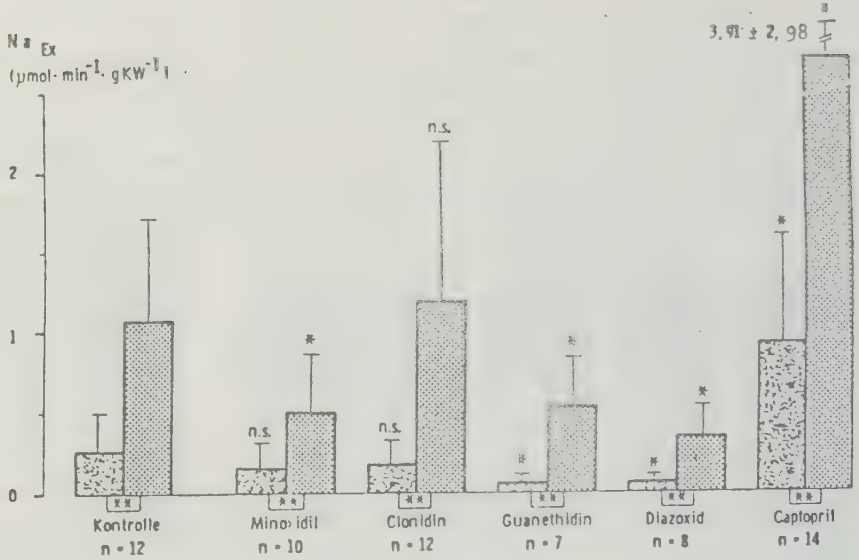

Abb. 3: Natriumausscheidung (Na_{Ex}) bei akuter antihypertensiver Therapie vor [▨] und nach [▩] Volumenexpansion (*p<0,05, **p<0,01, n.s. = nicht signifikant.
Vergleich der entsprechenden Clearanceperioden der Kontrolltiere und therapierten Tiere (ungepaarter t-Test) bzw. der Clearanceperioden der Tiere vor und nach Volumenexpansion innerhalb der einzelnen Gruppen (gepaarter t-Test). KW = Nierengewicht.

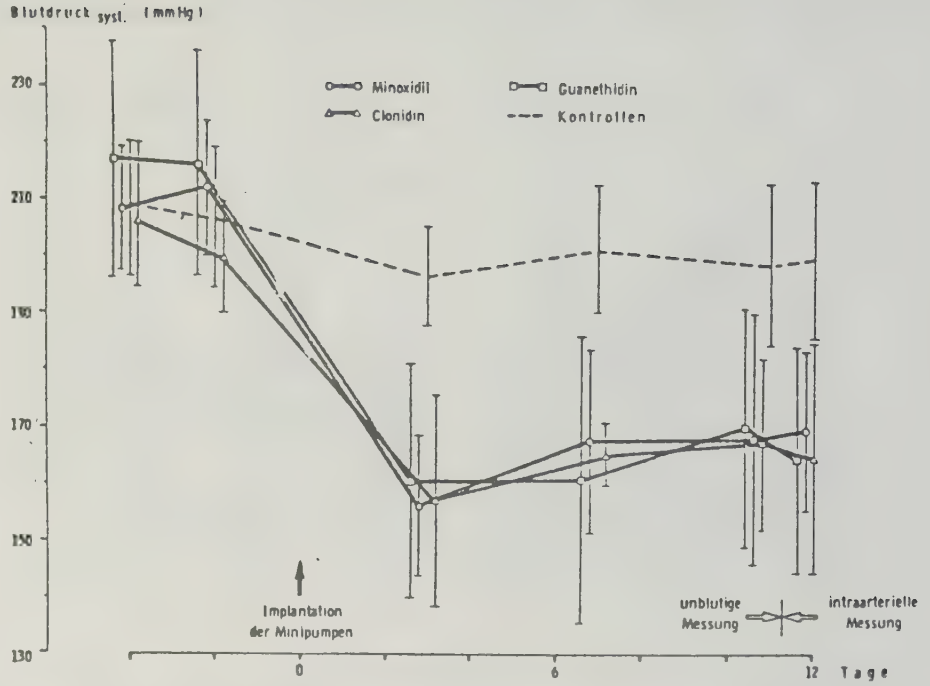

Abb. 4: Verhalten des systolischen Blutdrucks vor und während chronischer antihypertensiver Therapie (Mittelwerte ± SD).

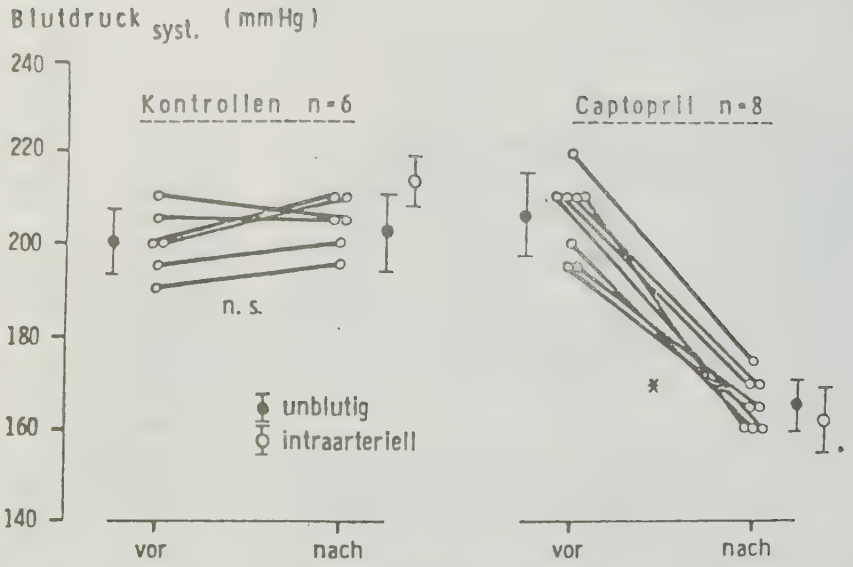

Abb. 5: Verhalten des systolischen Blutdrucks vor und nach 12-tägiger antihypertensiver Therapie mit Captopril (*p<0.001).

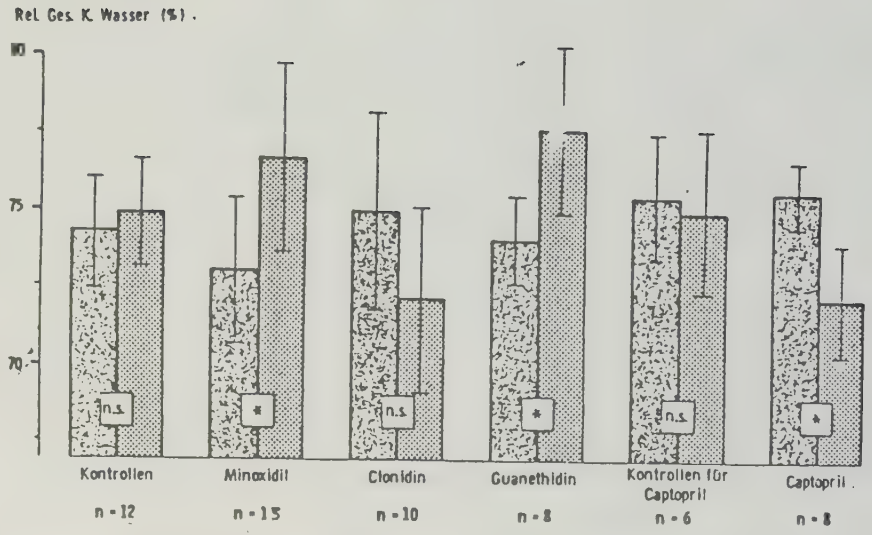

Abb. 6: Verhalten des relativen Gesamtkörper-Wassergehaltes (Ges.K.Wasser %) vor ▨ und nach ▩ chronischer antihypertensiver Therapie (*$p < 0,05$, n.s. = nicht signifikant, gepaarter t-Test).

Tabelle 1: AKUTE VERSUCHE - LÖSUNGSMITTELGRUPPE

Verhalten von Blutdruck (MAP), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), renalem Blutfluß (RBF), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung (3-4% d. K.G.) (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
36	153	157	8,23	8,44	0,90	0,88	0,23	0,20	5,61	8,79	0,54	1,45	96	164	134	135	99,57	98,72
37	144	142	7,50	8,22	1,00	0,82	0,28	0,25	1,89	6,02	0,07	0,41	40	68	131	134	99,94	99,60
38	163	143	7,17	8,91	0,96	1,08	0,28	0,22	2,75	4,58	0,07	1,41	26	307	130	133	99,94	98,45
51	155	137	6,59	8,18	0,91	0,87	0,30	0,20	3,69	7,09	0,78	1,34	213	189	134	135	99,32	98,77
52	166	179	8,14	9,76	1,26	1,12	0,30	0,22	2,22	6,00	0,47	1,00	77	166	136	136	99,89	99,27
53	172	173	7,98	9,40	0,88	0,83	0,26	0,17	5,34	9,30	0,16	0,81	29	87	137	137	99,86	99,24
50	193	188	9,17	12,05	0,95	0,74	0,21	0,11	2,00	2,91	0,02	0,22	11	78	131	132	99,98	99,75
54	135	129	8,32	8,37	1,31	0,98	0,34	0,22	1,89	10,10	0,18	1,21	97	119	136	136	99,89	99,05
66	156	161	7,76	9,62	1,12	1,18	0,33	0,23	2,82	8,34	0,25	1,57	89	186	138	140	99,80	99,52
67	162	162	8,23	9,71	1,54	1,09	0,41	0,22	1,58	2,05	0,03	0,06	21	30	134	137	99,98	99,95
112	149	149	7,15	7,28	1,08	0,87	0,30	0,23	3,93	11,63	0,57	2,14	144	184	142	144	99,61	98,15
113	177	171	7,33	7,89	0,97	1,72	0,29	0,39	4,83	6,57	-	-	-	-	-	-.	-*	-
$\bar{x}$	160,4	157,6	7,80	8,99	1,07	1,02	0,29	0,22	3,21	6,95	0,25	1,06	77	143	135	136	99,80	99,13
δ	19,6	18,1	0,69	1,25	0,20	0,26	0,05	0,06	1,43	2,87	0,25	0,63	61	77	4	3	0,21	0,56

Tabelle II: AKUTE VERSUCHE SHR

MINOXIDIL 1 mg/kg KG

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
34	135	134	6,39	6,48	1,01	0,96	0,30	0,26	2,67	7,35	0,38	1,35	143	185	134	138	99,71	98,92
35	170	165	7,76	8,84	1,04	0,79	0,26	0,17	1,54	4,65	0,13	0,57	85	122	133	135	99,89	99,44
39	132	129	8,55	9,71	0,79	1,09	0,19	0,21	1,09	2,16	0,04	0,15	39	69	132	136	99,96	99,89
46	151	139	7,59	8,51	0,93	0,98	0,28	0,21	1,33	1,57	0,05	0,14	36	65	132	130	99,96	99,90
47	167	167	5,83	6,18	0,89	1,03	0,28	0,31	2,85	3,81	0,43	0,69	149	182	129	131	99,62	99,46
59	137	142	6,89	8,59	1,31	0,94	0,39	0,20	1,55	2,60	0,11	0,21	73	83	136	135	99,94	99,82
60	137	147	10,17	11,32	1,15	1,25	0,25	0,18	1,75	3,37	0,11	0,21	61	62	138	137	99,93	99,87
61	143	138	5,54	6,30	0,73	0,72	0,27	0,20	2,45	5,12	0,12	0,44	48	87	137	138	99,87	99,53
62	142	141	9,76	10,69	0,99	1,05	0,20	0,17	2,39	7,82	0,05	0,73	23	94	137	138	99,96	99,47
63	139	142	6,73	7,56	0,82	0,77	0,26	0,18	4,11	4,83	0,15	0,39	37	80	135	138	99,85	99,62
$\bar{x}$	145,3	144,4	7,92	8,42	0,97	0,96	0,34	0,24	2,17	4,33	0,16	0,49	69	103	134	136	99,87	99,59
δ	13,3	12,4	1,57	1,81	0,17	0,16	0,07	0,04	0,91	2,08	0,14	0,37	44	46	3	3	0,12	0,30

Tabelle III: AKUTE VERSUCHE - SHR

DIAZOXID 6,5 mg/kg KG

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere)		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
80	150	144	8,37	10,23	1,00	0,99	0,27	0,17	1,79	3,04	0,03	0,04	17	15	136	141	99,98	99,97
82	158	149	8,82	10,50	0,97	1,09	0,22	0,19	2,36	2,90	0,08	0,41	33	105	134	136	99,94	99,71
83	150	141	10,17	10,52	0,80	1,12	0,18	0,19	2,00	3,33	0,05	0,37	24	98	134	133	99,95	99,73
84	146	145	8,74	9,96	0,80	0,97	0,20	0,17	2,24	3,65	0,05	0,66	20	180	133	136	99,96	99,47
89	139	128	6,60	6,89	1,18	0,98	0,34	0,26	1,08	2,36	0,02	0,11	21	145	138	139	99,99	99,92
90	139	135	9,55	9,69	1,44	1,16	0,32	0,22	1,90	3,56	0,06	0,42	33	118	140	141	99,97	99,73
94	130	130	8,69	9,55	1,31	1,00	0,31	0,18	2,40	4,98	0,04	0,31	20	62	134	135	99,97	99,76
86	134	125	6,93	7,41	0,98	1,02	0,32	0,26	1,41	3,75	0,04	0,39	29	104	141	142	99,97	99,71
$\bar{x}$	143,3	137,1	8,48	9,34	1,06	1,04	0,27	0,21	1,90	3,63	0,05	0,34	25	103	136	138	99,97	99,75
δ	9,4	8,9	1,20	1,40	0,23	0,04	0,05	0,04	0,46	0,75	0,02	0,19	6	3	3	3	0,02	0,15

Tabelle IV: AKUTE VERSUCHE - SHR

CLONIDIN 3,5 µg/kg KG

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
40	162	155	6,59	9,18	0,91	1,02	0,31	0,22	2,31	6,07	0,16	1,26	73	210	135	138	99,86	99,05
42	149	150	6,51	7,94	1,11	0,81	0,41	0,21	1,13	2,28	0,03	0,20	29	91	125	134	99,97	99,80
43	147	140	8,65	9,38	1,05	1,12	0,26	0,20	3,05	11,02	0,39	2,25	127	204	133	139	99,70	98,48
44	140	149	5,89	7,59	0,75	0,96	0,28	0,24	5,88	17,38	0,18	3,19	31	185	134	135	99,08	97,37
45	160	150	7,78	8,47	1,14	1,13	0,29	0,23	1,74	6,09	0,13	1,59	78	263	130	130	99,90	98,85
55	137	142	8,43	8,77	0,87	1,22	0,21	0,25	1,93	6,04	0,33	1,39	171	231	137	137	99,71	99,12
56	164	165	6,61	7,62	0,83	1,07	0,27	0,26	1,80	5,42	0,08	0,74	48	136	137	138	99,92	99,48
57	146	134	9,00	10,65	0,82	0,93	0,19	0,14	2,99	4,53	0,40	0,40	118	89	134	134	99,64	99,66
70	136	141	7,87	8,19	1,25	1,15	0,33	0,28	0,82	2,66	0,05	0,34	55	93	137	142	99,97	99,77
72	137	137	8,29	10,64	1,35	1,11	0,32	0,19	3,50	5,48	0,18	0,57	69	105	139	139	99,90	99,61
92	132	137	6,48	7,66	1,05	1,11	0,31	0,26	1,51	11,45	0,04	2,21	28	193	137	137	99,97	98,44
95	139	138	7,05	7,36	1,32	0,93	0,38	0,22	1,53	2,92	0,07	0,09	48	31	135	135	99,95	99,92
$\bar{x}$	145,8	144,8	7,43	8,52	1,04	1,05	0,30	0,23	2,35	6,78	0,17	1,19	73	153	134	137	99,80	99,13
δ	11,0	9,1	1,03	1,14	0,20	0,12	0,06	0,04	1,37	4,41	0,13	0,98	45	71	4	3	0,25	0,75

Tabelle V: AKUTE VERSUCHE - SHR

GUANETHIDIN 5 mg/kg KG

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
104	147	149	6,70	7,10	0,99	1,10	0,34	0,29	1,22	2,98	0,01	0,19	9	62	135	134	99,99	99,86
105	148	145	8,08	9,16	1,06	1,11	0,26	0,21	1,07	2,01	0,07	0,16	64	81	136	138	99,95	99,89
107	159	159	7,88	9,39	1,23	1,11	0,30	0,21	2,29	4,64	0,03	0,59	15	126	137	137	99,98	99,60
108	147	140	8,10	8,58	1,26	1,38	0,31	0,28	1,92	3,73	0,12	0,71	63	194	138	137	99,93	99,59
109	136	125	7,14	9,41	1,47	1,46	0,43	0,27	1,28	3,23	0,05	0,55	30	131	138	138	99,98	99,77
110	130	127	8,20	10,30	1,20	1,01	0,27	0,19	1,66	7,50	0,07	1,08	44	144	137	139	99,95	99,19
111	129	128	7,29	9,05	1,62	1,01	0,44	0,21	0,93	3,00	0,05	0,50	63	63	138	138	99,97	99,62
$\bar{x}$	142,3	179,0	7,63	9,00	1,26	1,17	0,34	0,24	1,48	3,87	0,06	0,54	41	114	137	137	99,96	99,64
δ	11,0	12,9	0,58	0,99	0,22	0,18	0,07	0,04	0,49	1,79	0,03	0,31	24	49	1	2	0,02	0,24

Tabelle VI: AKUTE VERSUCHE - SHR

CAPTOPRIL Bolus 10 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 2-3 mg/kg KG

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
121	121	127	6,00	7,20	1,09	0,94	0,38	0,24	2,97	15,15	0,55	3,08	221	204	131	135	99,67	97,88
122	139	125	9,05	9,15	1,65	1,26	0,40	0,28	2,46	5,06	0,22	1,51	88	284	133	134	99,91	99,16
123	126	120	8,55	9,22	1,29	1,1o	0,32	0,24	4,39	9,07	1,12	1,96	257	305	132	133	99,43	98,84
124	150	153	7,80	10,26	1,39	1,3o	0,45	0,31	4,90	16,28	1,34	4,32	210	265	134	132	99,36	97,92
125	140	142	8,81	10,62	1,38	0,83	0,33	0,19	5,94	19,35	1,56	5,16	264	298	133	132	99,16	95,81
126	128	140	6,84	7,06	1,59	1,06	0,49	0,32	9,43	28,53	2,32	7,28	200	225	135	133	99,51	95,41
132	132	118	7,88	13,18	1,40	1,21	0,38	0,18	3,50	4,80	0,49	0,96	139	199	135	137	99,73	99,36
133	175	168	12,95	12,78	1,27	1,47	0,20	0,21	4,62	18,96	0,94	4,34	185	201	135	137	99,48	97,84
134	142	136	5,87	8,45	1,14	1,27	0,46	0,32	11,05	31,33	4,38	5,18	125	166	135	136	99,17	97,23
135	151	149	11,09	12,12	1,87	1,83	0,37	0,29	5,19	13,06	1,95	4,55	375	349	134	135	99,22	98,15
136	158	162	8,59	10,97	1,30	1,33	0,27	0,24	3,13	5,87	0,28	1,09	89	190	131	133	99,83	98,35
137	156	156	12,32	12,86	1,65	1,65	0,29	0,24	11,15	20,07	2,08	4,48	149	178	137	133	99,17	98,18
138	131	131	8,10	9,08	1,20	1,15	0,30	0,25	4,23	12,99	0,74	3,27	151	255	136	130	99,59	98,06
139	142	143	8,28	11,42	1,25	1,28	0,33	0,24	5,48	32,21	0,86	7,57	158	241	135	134	99,51	95,72
x̄	142,2	140,7	8,71	10,38	1,39	1,26	0,36	0,25	5,60	16,62	1,06	3,91	187	240	134	134	99,48	97,78
δ	14,7	15,6	2,11	2,14	0,22	0,26	0,08	0,04	2,88	9,20	0,70	2,98	77	55	2	2	0,24	1,37

Tabelle VII: AKUTE VERSUCHE - SHR

Verhalten von GFR, RBF und FF vor und nach Volumenexpansion bei spontan hypertensiven Ratten mit antihypertensiver und ohne antihypertensive Behandlung sowie bei Kontrolltieren

		GFR ($ml \cdot min^{-1} \cdot g\ KW^{-1}$)	RBF ($ml \cdot min^{-1} \cdot g\ KW^{-1}$)	FF
Kontrollen	vor	1,07 ± 0,20	7,80 ± 0,69	0,29 ± 0,05
			§	§
n = 12	nach	1,02 ± 0,26	8,99 ± 1,25	0,22 ± 0,06
Minoxidil	vor	0,97 ± 0,17	7,52 ± 1,57	0,27 ± 0,05
			§	§
n = 10	nach	0,96 ± 0,16	8,42 ± 1,81	0,21 ± 0,04
Diazoxid	vor	1,06 ± 0,23	8,48 ± 1,20	0,27 ± 0,05
			§	§
n = 8	nach	1,04 ± 0,07	9,34 ± 1,40	0,21 ± 0,04
Clonidin	vor	1,04 ± 0,20	7,43 ± 1,03	0,30 ± 0,06
			§	§
n = 12	nach	1,05 ± 0,12	8,62 ± 1,14	0,23 ± 0,04
Guanethidin	vor	1,26 ± 0,22	7,63 ± 0,58	0,34 ± 0,07
			§	§
n = 7	nach	1,17 ± 0,18	9,00 ± 0,99	0,24 ± 0,04
Captopril	vor	1,39 ± 0,22 †	8,71 ± 2,11	0,36 ± 0,08 †
		§	§	§
n = 14	nach	1,26 ± 0,26 †	10,38 ± 2,14 †	0,25 ± 0,04

§ $p < 0,05$ gepaarter t-Test, † $p < 0,05$ ungepaarter t-Test,

Vergleich der entsprechenden Clearanceperioden der Kontrolltiere und therapierten Tiere (ungepaarter t-Test) bzw. der Clearanceperioden der Tiere vor und nach Volumenexpansion innerhalb der einzelnen Gruppen (gepaarter t-Test).

g KW = g Nierengewicht

Tabelle VIII: AKUTE VERSUCHE - SHR

Verhalten von Urinfluß, Natriumausscheidung und prozentualer Natriumausscheidung vor und nach Volumenexpansion bei spontan hypertensiven Ratten mit antihypertensiver und ohne antihypertensive Behandlung sowie b. Kontrolltieren.

		Urinfluß ($\mu l \cdot min^{-1} \cdot g\ KW^{-1}$)	Natriumausscheidung ($\mu mol \cdot min^{-1} \cdot g\ KW^{-1}$)	% Natriumreabsorption
Kontrollen	vor	3,21 ± 1,43 §	0,26 ± 0,25 §	99,80 ± 0,21 §
n = 12	nach	6,95 ± 2,87	1,06 ± 0,63	99,13 ± 0,56
Minoxidil	vor	2,17 ± 0,91 † §	0,16 ± 0,14 §	99,87 ± 0,12 §
n = 10	nach	4,33 ± 2,08 †	0,49 ± 0,37 †	99,59 ± 0,30 †
Diazoxid	vor	1,90 ± 0,46 † §	0,05 ± 0,02 † §	99,97 ± 0,02 † §
n = 8	nach	3,63 ± 0,75 †	0,34 ± 0,19 †	99,75 ± 0,15 †
Clonidin	vor	2,35 ± 1,37 §	0,17 ± 0,13 §	99,80 ± 0,25 §
n = 12	nach	6,78 ± 4,41	1,19 ± 0,98	99,13 ± 0,75
Guanethidin	vor	1,48 ± 0,49 † §	0,06 ± 0,03 † §	99,96 ± 0,02 † §
n = 7	nach	3,87 ± 1,79 †	0,54 ± 0,31 †	99,64 ± 0,24 †
Captopril	vor	5,60 ± 2,88 † §	1,06 ± 0,70 † §	99,48 ± 0,24 † §
n = 14	nach	16,62 ± 9,20 †	3,91 ± 2,98 †	97,78 ± 1,37 †

§ $p < 0,05$ gepaarter t-Test, † $p < 0,05$ ungepaarter t-Test,

Vergleich der entsprechenden Clearanceperioden der Kontrolltiere und therapierten Tiere (ungepaarter t-Test) bzw. der Clearanceperioden der Tiere vor und nach Volumenexpansion innerhalb der einzelnen Gruppen (gepaarter t-Test).

g KW = g Nierengewicht

Tabelle IX: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

LÖSUNGSMITTEL

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
8	137	131	10,17	11,55	0,98	1,27	0,20	0,18	2,74	5,44	0,40	0,80	148	146	138	137	99,68	99,50
12	139	140	6,16	6,36	1,95	1,43	0,60	0,37	3,89	9,66	0,50	1,44	128	144	135	133	99,80	99,55
17	124	109	6,53	6,40	1,85	1,45	0,51	0,32	2,94	3,39	0,10	0,13	36	37	138	136	99,96	99,94
21	136	142	6,60	5,70	0,80	1,92	0,22	0,55	5,29	12,85	0,36	1,56	68	118	136	135	99,65	99,39
22	162	151	6,41	6,17	1,06	1,60	0,33	0,45	2,52	4,59	0,23	0,40	93	88	132	134	99,82	99,80
23	162	158	10,24	10,71	1,08	1,20	0,21	0,20	2,67	5,70	0,27	0,70	100	123	131	131	99,80	99,48
60	163	182	7,04	7,34	0,73	0,58	0,19	0,15	2,11	7,63	0,95	1,25	137	178	130	132	98,87	98,38
61	150	147	11,32	10,19	0,93	0,96	0,16	0,17	2,47	6,05	0,49	1,10	50	113	137	137	99,61	99,15
43	187	181	6,93	6,71	0,57	0,77	0,15	0,18	10,25	21,71	1,26	2,35	123	145	132	138	98,25	97,69
44	188	178	6,42	6,22	0,73	0,88	0,22	0,27	14,10	19,79	2,15	3,06	153	155	132	132	97,65	97,14
$\bar{x}$	154,8	151,9	7,78	7,74	1,07	1,21	0,28	0,28	4,90	9,68	0,67	1,28	104	125	134	135	99,41	99,00
δ	21,6	23,6	1,97	2,19	0,47	0,41	0,15	0,14	4,04	6,44	0,63	0,89	41	40	3	2	0,78	0,94

Tabelle X: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

LÖSUNGSMITTEL

Einzelwerte für den systolischen Blutdruck (RR syst) vor Implantation der Minipumpe (I. und II. Bestimmung), während chronischer antihypertensiver Therapie (3., 7. und 10. Tag) sowie intraarterielle Messung am Tag des Clearanceexperimentes und Einzelergebnisse der Bestimmungen des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und nach antihypertensiver Therapie.

Versuch Nr.	RR syst. (mm Hg) vor Implantation der Minipumpe		RR syst. (mm Hg) während antihypertensiver Therapie			RR syst. (mm Hg) intraarterielle Messung	% Ges. K.W.	
	I	II	3. Tag	7. Tag	10. Tag		vor	nach
8	200	195	205	210	205	210	73,08	73.86
9	200	205	200	205	200	210	73,59	73,11
12	210	190	200	205	200	200	71,86	73,06
17	190	200	200	200	200	200	73,91	74,35
18	210	215	200	200	195	190	75,28	74,03
29	210	190	195	200	190	-	-	-
21	195	195	210	215	215	215	75,87	77,59
22	210	215	190	195	190	-	78,05	74,95
23	210	205	190	195	190	185	73,00	77,79
43	210	225	190	190	190	-	73,94	73,70
44	215	225	180	190	185	185	75,51	74,03
60	225	200	190	190	185	180	74,40	76,92
61	210	205	190	190	-	-	-	-
26	230	220	210	230	235	220	-	-

Tabelle XI: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

MINOXIDIL 1,2 mg/kg KG x die

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
1	125	115	8,33	7,01	1,10	1,11	0,23	0,27	1,53	1,42	0,52	0,21	340	145	136	133	99,64	99,85
4	119	114	11,13	10,20	1,08	1,26	0,19	0,20	3,35	2,78	0,79	0,61	237	221	140	133	99,45	99,61
5	142	140	9,55	10,46	1,00	0,90	0,20	0,14	3,59	5,38	0,39	0,63	108	120	135	138	99,70	99,44
7	147	134	5,32	4,54	0,97	1,01	0,31	0,35	1,67	4,16	0,24	0,62	145	148	137	138	99,81	99,53
10	137	125	6,51	7,12	1,03	1,41	0,27	0,30	2,87	6,14	0,79	1,42	276	231	136	135	99,41	99,15
13	157	146	6,92	7,46	1,15	1,07	0,29	0,22	2,93	3,71	0,38	0,57	130	155	127	134	99,73	99,57
14	145	139	6,83	6,62	1,07	1,16	0,26	0,28	1,63	4,10	0,21	0,78	130	190	134	131	99,84	99,44
15	131	124	6,12	6,86	1,46	1,42	0,40	0,32	1,92	2,56	0,36	0,34	190	135	131	135	99,80	99,81
16	134	125	9,05	9,49	1,37	1,48	0,29	0,26	2,58	5,83	0,67	1,16	260	201	137	135	99,62	99,36
19	118	115	5,16	5,51	0,88	1,06	0,29	0,33	2,09	6,82	0,16	0,95	75	139	134	140	99,86	99,26
35	131	125	5,19	6,41	1,25	1,18	0,42	0,32	2,40	3,16	0,07	0,32	28	105	141	141	99,96	99,79
36	137	124	8,45	7,58	1,21	0,96	0,27	0,22	2,25	4,05	0,17	0,45	78	110	143	144	99,90	99,64
39	137	139	7,59	7,47	1,19	1,44	0,29	0,32	4,12	11,07	0,43	1,79	105	161	136	134	99,72	99,45
40	148	134	8,02	7,56	1,29	1,20	0,29	0,27	5,27	5,69	0,57	0,67	108	120	138	135	99,67	99,56
$\bar{x}$	136,3	128,5	7,44	7,45	1,15	1,19	0,29	0,27	2,73	4,78	0,41	0,75	158	156	136	136	99,72	99,53
δ	11,1	10,3	1,77	2,19	0,16	0,19	0,06	0,06	1,06	2,37	0,23	0,44	90	40	4	4	0,16	0,20

Tabelle XII: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

MINOXIDIL 1,2 mg/kg KGxdie

Einzelwerte für den systolischen Blutdruck (RR syst.) vor Implantation der Minipumpe (I. und II. Bestimmung), während chronischer antihypertensiver Therapie (3., 7. und 10. Tag) sowie intraarterielle Messung am Tag des Clearanceexperimentes und Einzelergebnisse der Bestimmungen des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und nach antihypertensiver Therapie

Versuch Nr.	RR syst. (mm Hg) vor Implantation der Minipumpe		RR syst. (mm Hg) während antihypertensiver Therapie			RR syst. (mm Hg) intraarterielle Messung	% Ges. K.W.	
	I	II'	3. Tag	7. Tag	10. Tag		vor	nach
1	190	190	160	200	165	155	73,13	75,92
4	210	205	160	175	160	150	78,24	77,50
5	220	220	155	180	170	145	72,55	80,71
6	200	205	170	175	175	180	74,75	80,10
7	210	215	155	170	150	180	70,77	72,97
10	220	210	150	175	170	175	75,92	72,55
13	200	230	165	175	185	170	70,76	71,95
14	210	210	150	155	155	170	73,76	77,13
16	220	220	160	155	160	165	70,93	74,98
19	200	200	180	145	160	165	70,14	80,13
20	-	-	-	-	-	-	73,17	77,00
35	195	195	130	145	150	160	69,73	76,57
36	220	220	150	150	155	180	75,59	79,79
39	200	220	160	165	185	190	73,34	76,83
40	220	225	140	180	200	190	72,06	74,44

Tabelle XIII: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

CLONIDIN 20 µg/kg KG x die

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
25	148	147	8,31	7,84	0,94	1,18	0,19	0,23	8,89	10,15	0,93	1,51	105	153	135	141	99,23	99,04
27	145	143	6,46	6,79	1,28	1,15	0,36	0,29	4,24	9,61	0,37	1,15	88	153	133	132	99,77	98,86
28	120	122	6,54	6,37	0,90	1,00	0,26	0,26	2,67	3,85	0,11	0,48	40	124	139	139	99,91	99,61
30	112	99	4,79	5,52	1,23	0,96	0,45	0,28	1,92	4,30	0,18	0,41	93	96	138	139	99,89	99,65
31	129	111	5,23	6,01	1,17	1,15	0,39	0,29	1,34	2,13	0,08	0,19	63	88	136	137	99,95	99,87
32	137	149	9,67	9,11	1,25	1,33	0,24	0,26	5,98	14,53	0,87	2,56	145	176	138	135	99,47	98,41
33	142	142	8,00	7,59	1,49	1,17	0,40	0,30	1,71	4,81	0,11	0,58	65	121	136	141	99,94	99,60
34	127	122	8,37	9,58	1,11	1,69	0,26	0,30	1,32	6,98	0,12	1,15	90	164	136	142	99,92	99,46
$\bar{x}$	132,5	128,1	7,17	7,35	1,17	1,20	0,32	0,28	3,51	7,05	0,35	1,00	86	134	136	138	99,76	99,31
δ	12,7	17,3	1,59	1,49	0,19	0,23	0,09	0,02	2,71	4,13	0,35	0,77	32	32	2	3	0,27	0,43

Tabelle XIV: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

CLONIDIN 20 µg/kg KG x die

Einzelwerte für den systolischen Blutdruck (RR syst.) vor Implantation der Minipumpe (I.und II. Bestimmung), während chronischer antihypertensiver Therapie (3., 7.und 10. Tag) sowie intraarterielle Messung am Tag des Clearanceexperimentes und Einzelergebnisse der Bestimmungen des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und nach antihypertensiver Therapie.

Versuch Nr.	RR syst. (mm Hg) vor Implantation der Minipumpe		RR syst. (mm Hg) während antihypertensiver Therapie			RR syst. (mm Hg) intraarterielle Messung	% Ges. K.W.	
	I	II	3. Tag	7. Tag	10. Tag		vor	nach
25	215	205	140	150	150	180	-	-
26	195	195	160	160	150	-	69,52	70,45
27	200	195	150	170	170	170	-	-
28	220	210	140	150	165	165	74,26	71,12
29	205	200	170	-	190	180	74,95	73,00
30	195	190	200	-	220	155	-	-
31	190	190	160	160	165	160	77,82	77,28
32	235	220	165	150	160	150	72,88	73,97
33	210	200	145	150	160	155	77,27	68,87
34	195	190	140	150	150		78,05	69,73

Tabelle XV: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

GUANETHIDIN 20 mg/kg KG x die .

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
41	120	115	6,60	7,13	1,32	0,73	0,29	0,17	2,08	6,64	0,08	1,16	40	175	141	144	99,95	99,28
42	125	124	6,76	5,96	0,81	1,12	0,20	0,28	1,42	2,95	0,09	0,31	60	106	144	144	99,92	99,76
50	120	123	5,68	5,68	0,74	1,00	0,22	0,28	3,71	5,22	0,10	0,22	28	43	133	132	99,89	99,82
54	156	156	6,29	7,21	1,08	1,73	0,31	0,41	1,20	5,95	0,11	0,82	95	136	134	134	99,92	99,65
55	147	147	5,80	5,87	0,90	1,05	0,26	0,30	1,40	3,74	0,13	0,51	93	126	131	131	99,89	99,61
47	128	124	8,78	7,24	1,25	1,09	0,28	0,28	1,93	1,97	0,15	0,26	77	139	131	134	99,90	99,80
62	137	138	6,51	7,55	1,17	1,28	0,31	0,26	1,08	1,94	0,04	0,05	38	25	138	136	99,97	99,98
63	128	122	5,93	5,97	1,50	1,43	0,45	0,43	1,45	2,13	0,12	0,23	83	110	138	138	99,94	99,87
$\bar{x}$	132,6	130,0	6,54	6,57	1,09	1,18	0,29	0,30	1,78	3,82	0,10	0,45	64	108	136	137	99,92	99,72
	13,0	12,3	0,99	0,77	0,26	0,30	0,08	0,08	0,85	0,89	0,03	0,37	26	50	5	5	0,03	0,21

Tabelle XVI: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

GUANETHIDIN 20 mg/kg KG x die

Einzelwerte für den systolischen Blutdruck (RR syst.) vor Implantation der Minipumpe (I. und II. Bestimmung), während chronischer antihypertensiver Therapie (3., 7. und 10. Tag) sowie intraarterielle Messung am Tag des Clearanceexperimentes und Einzelergebnisse der Bestimmungen des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und nach antihypertensiver Therapie.

Versuch Nr.	RR syst. (mm Hg) vor Implantation der Minipumpe		RR syst. (mm Hg) während antihypertensiver Therapie			RR syst. (mm Hg) intraarterielle Messung	% Ges. K.W.	
	I	II	3. Tag	7. Tag	10. Tag		vor	nach
41	210	215	165	170	175	160	-	-
42	195	200	125	135	130	130	75,76	82,67
50	235	230	160	175	165	160	73,30	77,69
47	245	245	175	200	195	180	74,35	77,44
54	230	225	185	-	190	190	71,36	74,15
55	230	230	180	-	185	180	71,68	76,90
62	195	190	155	145	160	170	73,98	78,73
63	195	195	140	140	160	145	74,90	75,51

Tabelle XVII: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

Kontrollen für Captopril (H_2O oral)

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
81	185	187	8,72	8,72	1,32	0,79	0,32	0,19	2,73	11,31	0,63	2,09	206	185	137	135	99,78	98,65
82	186	172	5,87	5,58	0,92	0,76	0,30	0,27	2,51	5,36	0,52	1,20	207	225	136	135	99,76	99,33
83	182	182	8,66	10,14	1,04	1,05	0,25	0,20	3,63	3,98	0,79	0,91	218	228	135	133	99,55	99,55
84	172	182	7,19	7,36	1,06	1,07	0,28	0,27	11,17	24,26	1,90	5,46	170	225	138	133	99,17	97,53
85	178	175	6,83	6,43	0,86	0,84	0,26	0,27	5,11	10,01	0,89	2,25	175	225	131	132	99,48	98,68
86	185	182	9,73	11,35	1,55	0,97	0,30	0,16	1,67	3,75	0,25	0,60	148	160	132	133	99,93	99,72
$\bar{x}$	181,3	180,0	7,83	8,26	1,13	0,91	0,29	0,23	4,47	9,78	0,83	2,08	187	208	135	134	99,61	98,91
δ	5,4	5,5	1,44	2,26	0,26	0,13	0,03	0,05	3,48	7,77	0,57	1,78	27	29	3	1	0,27	0,80

Tabelle XVIII: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

KONTROLLEN FÜR CAPTOPRIL (H_2O oral)

Einzelwerte für den systolischen Blutdruck (RR syst.) vor Implantation der Minipumpe (I. und II. Bestimmung), während chronischer antihypertensiver Therapie (3., 7. und 10. Tag) sowie intraarterielle Messung am Tag des Clearanceexperimentes und Einzelergebnisse der Bestimmungen des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und nach antihypertensiver Therapie.

Versuch Nr.	RR syst. (mm Hg) vor Implantation der Minipumpe		RR syst. (mm Hg) während antihypertensiver Therapie			RR syst. (mm Hg) intraarterielle Messung	% Ges. K.W.	
	I	II	3. Tag	7. Tag	10. Tag		vor	nach
81	-	205	200	-	205	215	76,22	76,13
82	-	200	200	-	210	210	77,70	77,95
83	-	200	200	-	210	215	77,21	77,25
84	-	210	200	-	205	210	74,82	73,35
85	-	195	215	-	195	215	72,36	70,47
86	-	190	185	-	190	220	74,68	76,04

Tabelle XIX: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

CAPTOPRIL 30 mg/kg KG x die oral

Verhalten von Blutdruck (MAP), renalem Blutfluß (RBF), glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Filtrationsfraktion (FF), Urinfluß, Natriumausscheidung, Natriumkonzentration im Urin und im Serum und prozentualer Natriumreabsorption in der Kontrollperiode (H) und nach Volumenbelastung mit 3 - 4 % des KG (V).

(Einzelwerte)

Versuch Nr.	MAP (mm Hg)		RBF (ml/min x g Niere)		GFR (ml/min x g Niere		FF		Urinfluß (µl/min x g Niere)		Na-Ausscheidung (µmol/min x g Niere)		Na im Urin (mmol/l)		Na im Serum (mmol/l)		Na-Reab. (%)	
	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V
71	132	127	9,82	9,82	0,99	0,84	0,22	0,16	2,69	4,37	0,38	1,00	143	230	131	142	99,78	99,54
73	136	132	6,21	6,21	1,10	0,94	0,36	0,23	3,06	6,21	0,18	0,97	57	155	132	132	99,90	99,46
74	132	127	5,28	5,28	0,94	0,95	0,35	0,35	2,61	5,27	0,10	0,72	40	137	132	134	99,93	98,53
75	118	122	11,21	12,50	0,88	0,74	0,14	0,11	15,99	15,47	1,08	1,93	68	125	124	132	99,22	98,40
76	152	150	10,16	9,18	1,08	1,01	0,24	0,23	0,76	7,40	0,04	0,69	33	93	136	136	99,98	99,63
77	125	112	7,32	7,72	0,83	1,04	0,22	0,26	14,13	10,49	0,71	1,18	50	113	132	132	99,50	99,34
79	130	130	6,09	5,28	1,06	0,87	0,36	0,32	4,23	4,35	0,14	0,49	33	113	134	135	99,93	99,72
80	127	127	8,97	8,58	1,12	1,07	0,25	0,24	3,26	6,58	0,12	0,67	38	103	130	131	99,94	99,63
$\bar{x}$	131,5	128,4	8,13	8,07	1,00	0,93	0,27	0,24	5,84	7,52	0,34	0,95	58	134	131	134	99,77	99,39
δ	9,9	10,7	2,20	2,49	0,11	0,11	0,08	0,08	5,80	3,77	0,37	0,45	37	44	4	4	0,28	0,49

Tabelle XX: CHRONISCHE VERSUCHE - SHR

CAPTOPRIL 30 mg/kg KG x die oral

Einzelwerte für den systolischen Blutdruck (RR syst.) vor Implantation der Minipumpe (I. und II. Bestimmung), während chronischer antihypertensiver Therapie (3., 7. und 10. Tag) sowie intraarterielle Messung am Tag des Clearanceexperimentes und Einzelergebnisse der Bestimmungen des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und nach antihypertensiver Therapie.

Versuch Nr.	RR syst. (mm Hg) vor Implantation der Minipumpe		RR syst. (mm Hg) während antihypertensiver Therapie			RR syst. (mm Hg) intraarterielle Messung	% Ges. K.W.	
	I	II	3. Tag	7. Tag	10. Tag		vor	nach
71	-	210	170	-	160	160	74,91	74,95
73	-	210	170	-	170	170	76,66	71,04
75	-	210	160	-	160	155	75,81	71,42
76	-	220	-	-	175	175	75,85	71,68
77	-	195	-	-	165	155	74,34	71,97
79	-	210	-	-	170	160	74,32	70,96
80	-	195	-	-	165	160	76,96	70,36
74	-	200	160	-	160	160	75,13	74,65

Tabelle XXI: Verhalten des systolischen Blutdruckes und des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges.K.W.) vor und während 12-tätiger chronischer antihypertensiver Therapie.

Systolischer BLutdruck (mm Hg)		Kontrollen (n = 12)	Minoxidil (n = 15)	Clonidin (n = 10)	Guanethidin (n = 8)
I. Bestimmung	vor Implantation der Minipumpe	208,9 ±10,6	208,2 ±10,7	206,0 ±14,1	216,9 ±20,5
II. Bestimmung		206,1 ±12,1	211,8 ±11,7	199,5 ± 9,8	216,3 ±19,6
4. Tag	unblutige Messung	196,4 ± 8,6 §	156,1 ±12,3 § *	157,0 ±18,7 § *	160,6 ±20,4 § *
7. Tag		201,1 ±11,5	167,5 ±15,8 § *	155,0 ± 7,6 § *	160,8 ±25,2 § *
10. Tag		198,5 ±13,9	167,1 ±14,8 § *	168,0 ±21,9 § *	170,0 ±21,0 § *
12. Tag	intraarterielle Messung	199,5 ±14,0	169,9 ±13,9 § *	164,4 ±11,5 § *	164,4 ±19,9 § *
vor	% Ges.K.W.	74,21± 1,76	72,89± 2,35	74,96± 3,10	73,98± 1,44
nach 12 Tagen		74,85± 1,75	76,57± 2,97 §	72,06± 2,91 *	77,58± 2,70 § *

§ $p<0,01$ gepaarter t-Test

* $p<0,01$ verglichen mit dem entsprechenden Kontrollwert, ungepaarter t-Test.

Tabelle XXII: Verhalten des systolischen Blutdruckes und des relativen Gesamtkörperwassergehaltes (% Ges. K.W.) vor und während 12-tägiger chronischer antihypertensiver Therapie mit Captopril oral

Systolischer Blutdruck (mm Hg)		Kontrollen (n=6)	Captopril (n=8)
I. Bestimmung	vor Implantation der Minipumpe	-	-
II. Bestimmung		200,0 ±7,1	206,3 ±8,8
4. Tag	unblutige Messung	200,0 ±9,5	165,0 ±5,8 § *
7. Tag		-	-
10. Tag		202,5 ±8,2	165,6 ±5,6 § *
12. Tag	intrarterielle Messung	214,2 ±3,8	161,9 ±7,0 § *
vor	% Ges.K.W	75,50±1,96	75,50±0,99
nach 12 Tagen		74,87±2,62	72,13±1,72 § *

§ < 0,01 gepaarter t-Test

* < 0,01 verglichen mit dem entsprechenden Kontrollwert, ungepaarter t-Test

Tabelle XXIII: Ergebnisse der Endversuche bei chronischer antihypertensiver Therapie, Verhalten von renaler Hämodynamik (GFR, RBF, FF) und Urin- und Natriumausscheidung vor und nach Volumenexpansion

	Kontrollen n = 12		Minoxidil n = 15		Clonidin n = 10		Guanethidin n = 8	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
MAP mmHg	154,8±21,6	151,9±23,6	136,3±11,1 *	128,5±10,3 *	132,5±12,7 *	128,1±17,3 *	132,6±13,0 *	130,0±12,3 *
GFR ml min^{-1} gKW^{-1}	1,07±0,47	1,21±0,41	1,15±0,16	1,19±0,19	1,17±0,19	1,20±0,23	1,09±0,26	1,18±0,30
RBF ml min^{-1} gKW^{-1}	7,78±1,97	7,74±2,19	7,44±1,77	7,45±2,19	7,17±1,69	7,35±1,49	6,54±0,99	6,57±0,77
Filtrations-fraktion FF	0,28±0,15	0,28±0,14	0,29±0,06	0,27±0,06	0,32±0,09	0,28±0,02	0,29±0,08	0,30±0,08
Urinfluß µl min^{-1} gKW^{-1}	4,90±4,04§	9,68±6,44	2,73±1,06§ *	4,78±2,37 *	3,51±2,71§	7,05±4,13	1,78±0,85§ *	3,82±0,89 *
Natriumaus-scheidung umol min^{-1} gKW^{-1}	0,67±0,63§	1,28±0,89	0,41±0,23§	0,75±0,44 *	0,35±0,35§	1,00±0,77	0,10±0,03§ *	0,45±0,37 *
% Na.Reabs.	99,41±0,78§	99,00±0,94	99,72±0,16§ *	99,53±0,20 *	99,76±0,27§	99,31±0,49	99,92±0,03§ *	99,72±0,21 *

§ $p < 0,05$ = gepaarter t-Test

* $p < 0,05$ = verglichen mit dem entsprechenden Kontrollwert; ungepaarter t-Test

gKW = Nierengewicht

Tabelle XXIV: Vergleich der Ergebnisse der Endversuche bei Captopril behandelten Tieren und speziellen Kontroll-Tieren. Verhalten von renaler Hämodynamik (GFR, RBF, FF) und Urin- und Natriumausscheidung vor und nach Volumenexpansion.

	Kontrollen n = 6		Captopril n = 8	
	vor	nach	vor	nach
MAP mmHg	181,3 ±5,4	180,0 ±5,5	131,5 ±9,9 *	128,4 ±10,7 *
GFR ml min^{-1} gKW^{-1}	1,13±0,26	0,91±0,13	1,00±0,11	0,93± 0,11
RBF ml min^{-1} gKW^{-1}	7,83±1,44	8,26±2,26	8,13±2,20	8,07±2,49
Filtrationsfraktion FF	0,29±0,03 §	0,23±0,05	0,27±0,08	0,24±0,08
Urinfluß µl min^{-1} gkW^{-1}	4,47±3,48 §	9,78±7,77	5,84±5,80	7,52±3,77
Natriumausscheidung umol min^{-1} gKW^{-1}	0,83±0,57 §	2,08±1,78	0,34±0,37 §	0,95±0,45
% Na.Reabs.	99,61±0,27 §	98,91±0,80	99,77±0,28 §	99,39±0,42

§ $p < 0,05$ = gepaarter t-Test

* $p < 0,05$ = verglichen mit dem entsprechenden Kontrollwert; ungepaarter t-Test

gKW = Nierengewicht

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. PAUL,O.:
Epidemiology of hypertension
In: Hypertension ed, by Genest,J., Koiw,E. and Kuchel,O, pp 613 - 630,
Mc Graw-Hill, New York (1977)

2. EPSTEIN,F.H.:
The problem of hypertension
In: Clinical Hypertension and Hypotension, ed by Brunner,H.R., Gavras,H. pp 3 - 21,
Marcel Dekker New York, Basel (1982)

3. KANNEL,W.B.:
Role of blood pressure in cardiovascular disease: The Framingham study.
Angiology 26: 1 - 14 (1975)

4. PICKERING,G.:
The nature of essential hypertension
Churchill Livingstone, London (1961

5. Die Bluthochdruckkrankheit: Weißbuch Hypertonie, Wissensstand, Analysen, Konsequenzen.
Hrsg. vom Dt. Inst. zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks Heidelberg,
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1980)

6. DOLLERY,C.T., BULPITT,C.J.:
Management of hypertension
In: Hypertension , ed. by Genest,J.,Koiw,E. and Kuchel, O., pp 1038 -1068,
Mc Graw-Hill New York (1977)

7. KAPLAN,N.M.:
Management strategies in hypertension
In: Hypertension (Contemporary issues in nephrology vol 8),ed. by Brenner, B.M., Stein J.H., pp 339 - 366,
. Churchill Livingstone,New York (1981)

8. KOCH-WESER, J.:
Vasodilator drugs in the treatment of hypertension.
Arch. Intern. Med. 133: 1017-1027 (1974)

9. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle
Hrsg.: Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V.,4.Auflage,
Heidelberg (1981)

10. Transparenzliste für das Indikationsgebiet Arterielle Hypertonie
Hrsg.: Geschäftsstelle der Transparenzkommision beim Bundesgesundheitsamt Berlin (1982),
Beilage zum Bundesanzeiger 44 v.5.3 82

11. GOLDBERG, L.I., RICK, J.H., OPARIL, S.:
Pharmacology of antihypertensive agents
In: Hypertension,ed by Genest,J., Koiw,E., Kuchel, O. pp 990 - 1024,
Mc Graw-Hill, New York (1977)

12. NICKERSON, M., RUEDY, J.:
Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension.
In: The pharmacological basis of therapeutics, ed. by Goodman, A., Gilman, A., pp 705 - 726,
MacMillan, New York (1975)

13. LEDINGHAM, J.G.G.:
Implications of antihypertensive therapy on sodium balance and sodium and water retention.
Br. J. Clin. Pharmacol. 12: 15S - 21S (1981)

14. DOLLERY, C.T., HARINGTON, M.:
Methyldopa in hypertension clinical and pharmacological studies.
Lancet i , 759-763 (1962)

15. GIFFORD, R.W.:
Clondine in the management of mild hypertension in twenty-two patients.
Clev.Clin.Quart. 36: 173-182 (1969)

16. KEUSCH, G.W., WEIDMANN, P., CAMPESE, V., LEE, D.B.N., UPHAM, A.T., MASSRY, S.G.:
Minoxidil therapy in refractory hypertension:Analysis of 155 patients.
Nephron 21: 1-15 (1978)

17. FRASER, J.R.E., LOEW, T.E.:
Fluid retention during methonium therapy.
Austral. Ann. Med. 3: 234-237 (1954)

18. RØNNOV-JESSEN, V.:
Heart failure from retention of salt and water caused by treatment with pentolinium bitartrate.
Lancet i: 122-124 (1955)

19. KROGSGAARD, A.R.:
The effect of reserpine on the electrolyte and fluid balance in man.
Acta Med. Scand. 159: 127-132 (1957)

20. WOOSLEY, R.L., NIES, A.S.:
Guanethidine.
N. Engl. J. Med. 295: 1053-1057 (1976)

21. SMITH, A.J.:
Fluid retention produced by Guanethidine: changes in body exchangeable sodium, blood volume and creatinin clearance.
Circulation 31: 490-496 (1965)

22. BIRKENHÄGER, W.H., DE LEEUW, P.W., GEERLING, I., STATIUS VAN EPS, L.W.:
Sodium and fluid balance during hypotensive response to α-methyldopa
Clin. Exp. Pharmacol.Physiol. Suppl. 4: 43-49 (1978)

23. BAYLISS, R.I.S., HARVEY-SMITH, E.A.:
Methyldopa in the treatment of hypertension.
Lancet I: 763-768 (1962)

24. GRABIE, M., NUSSBAUM, P., GOLDFARB, S., WALKER, B.R., GOLDBERG, M., AGUS, Z.S.:
Effects of methyldopa on renal haemodynamics and tubular function.
Clin. Pharmac. Ther. 27: 522-527 (1980)

25. MARCHAND, G.R., WILLIS, L.R., WILLIAMSON, H.E.:
Relationship of sodium retention produced by Catapres to changes in renal hemodynamics (36024).
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 138: 943-946 (1971)

26. ONESTI, G., SCHWARTZ, A.B., KIM, K.E., SWARTZ, C., BREST, A.N.:
Pharmacodynamic effects of a new antihypertensive drug, Catapres (St-155).
Circulation 29: 219-228 (1969)

27. CAMPESE, V.M., ROMOFF, M., TELFER, N., WEIDMANN, P., MASSRY, S.G.:
Role of sympathetic nerve inhibition and body sodium volume state in the antihypertensive action of clonidine in essential hypertension.
Kidney Int. 18: 351-357 (1980).

28. NIES, A.S., Mc NEIL, J.S., SCHRIER, R.W.:
Mechanisms of increased sodium reabsorption during propranolol administrarion.
Circulation 44: 596-604 (1971)

29. GREVEN, J.:
Evidence for the redistribution of filtrate among nephrons after beta-adrenergic stimulation and blockade.
Arch. Pharmacol. 282: 174-180 (1974)

30. KLEIN, L.A., LIBERMAN, B., LAKS, M., KLEEMAN, C.R.:
Interrelated effects of antidiuretic hormone and adrenergic drugs on water metabolism.
Am. J. Physiol. 221: 1657 - 1665 (1971)

31. BEILIN, L.J., JUEL-JENSEN, B.E.:
Alpha- and beta-adrenergic blockade in hypertension.
Lancet i: 979-982 (1972)

32. LEWIS, P.J., GEORGE, G.F., KOLLERY, C.T.:
Adrenergic blockade in hypertension.
Lancet I: 1232-1233 (1972)

33. GRAHAM, R.M., PETTINGER, W.A.:
Prazosin.
N. Engl.J.Med. 300: 232-236 (1979)

34. MC KOSHEY, M.D., MICKLEY, D., BOURGOIGNIE, J., BLAU-FOX, M.D.:
Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: Prazosin HCl.
Circulation 55: 533 -537 (1977)

35. GILMORE, E., WEIL, J., CHIDSEY, C.:
Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade.
N. Engl. J. Med. 282: 521-527 (1970)

36. DORMOIS,J.C., YOUNG, J.L., NIES, A.:
Minoxidil in severe hypertension: Value when conventional drugs have failed.
Am. Heart J. 90: 360-368 (1975)

37. PETTINGER, W.A.:
Minoxidil and the treatment of severe hypertension.
N. Engl. J. Med. 303: 922-926 (1980)

38. BARTORELLI, C., GARGANO, N., LEONETTI, G., and ZANCHETTI,A.:
Hypotensive and renal effects of Diazoxide, a sodium retaining benzothiadiazine compound.
Circulation 27: 895-903 (1963)

39. KOCH-WESER, J.:
Diazoxide.
N. Engl. J. Med. 294: 1271-1274 (1976)

40. MEIER, A. WEIDMANN, P., GLÜCK, Z., KEUSCH, G. GRIMM, M., MINDER, I., and REUBI, F.C.:
Comparison of oral Diazoxide and Minoxidil in refractory hypertension.,
Klin. Wochenschr. 58: 681-687 (1980)

41. KOCH-WESER, J.:
Hydralazine.
N. Engl. J. Med. 295: 320-323 (1976)

42. UEDA, H., YAGI, S. KANEKO, Y.:
Hydralazine and plasma renin activity.
ArcM. Intern. Med. 122: 387-391 (1968)

43. ROMAN, R.J., COWLEY, A.W Jr..., LECHENE, C.:
Water diuretic and natriuretic effect of clonidine in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 211: 385-393 (1979)

44. CLAPPISON, B.H., MILLAR, J.A., CASLEX, D.J., ANDERSON, W.F., JOHNSTON, C.I.:
Renal and adrenal vascular changes during inhibition of converting enzyme with captopril.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 7: 493-498 (1980)

45. BIOLLAZ, J., ROCH-RAMEL, F., KIRCHERTZ, E.J., ATKINSON, J., PETERS-HAEFELI, L.:
The renal effects of clonidine in unanesthetized rats.
Europ.J.Pharmacol. 58: 40)-418 (1979)

46. BROUHARD, B.H., LAGRONE, L., ALLENS, W.R., CUNNINGHAM, R.J.:
Role of sympathetic nerve activity in antinatriuresis after diazoxide and sodium nitroprusside infusion.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 218: 148-153 (1981)

47. ZINS, G.R.:
Alterations in renal function during vasodilator therapy.
In: Recent Advances in Renal Physiology and Pharmacology, ed. by L.G.WESSON, and G.M. FANELLI Jr., pp 165-186, University Park Press, Baltimore (1974)

48. THEEUWES, F., YUM, S.I.:
Principles of the design and operation of generic osmotic pumps for the delivery of semisolid or liquid formulations.
Ann. Biomed. Engl. 4: 343-353 (1976)

49. MEYER-SABELLEK, W.A.:
Untersuchungen zur Ödempathogenese bei Ratten mit aorto-cavaler Anastomose.
Inaugural Dissertation, Frankfurt/M. (1977)

50. CULEBRAS, J.M., FITZPATRIK, G.F., BRENNAN, M.F., BOYDEN, C.M., MOORE, F.D.:
Total body water and the exchangeable hydrogen: II A review of comparative data from animals based on isotopedilution and desication, with a report of new data from the rat.
Am. J. Physiol. 232: R 60-R 65 (1977).

51. BURTON, A.C.:
Physiology and biophysics of the circulation.
Year Book Medical Publisher Inc., Chicago (1965)

52. TRIPPODO, N.C., FROHLICH, E.D.:
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat.
Circ. Res. 48: 309-319 (1981)

53. Mc GIFF, J.C., QUILLEY, C.P.:
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension.
Circ. Res. 48: 455-463 (1981)

54. PFEFFER, M.A., FROHLICH, E.D.:
Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 32/33 (Suppl. 1): 28-38 (1973)

55. CHRYSANT, S.G., WALSH, G.M., KEM, D.C., FROHLICH, E.D.:
Hemodynamic and metabolic evidence of salt sensitivity in spontaneously hypertensive rats.
Kidney Int. 15: 33-37 (1979)

56. OKAMOTO, K.:
Spontaneous Hypertension.
Igaku Shoin Ltd., Tokyo (1972)

57. BRECHT, H.M., SCHOEPPE, W.:
Relation of plasma noradrenaline to blood pressure, age, sex, and sodium balance in patients with stable essential hypertension and in normotensive subjects.
Clin. Sci. Mol. Med. 55: 81s-83s (1978)

58. HENRY, D.P., LUFT, F.C., WEINBERGER, M.H., FINEBERG, N.S., GRIM, C.E.:
Norepinephrine in urine and plasma following provocative maneuvers in normal and hypertensive subjects.
Hypertension 2: 20-28 (1980)

59. FALKNER, B., ONESTI, G., ANGELAKOS, E.T., FERNANDES, M., LANGMAN, C.:
Cardiovascular response to mental stress in normal adolescence with hypertensive parents. Hemodynamics and mental stress in adolescents.
Hypertension 1: 23-30 (1979)

60. KVETNANSKY, R., Mc CARTY, R, THOA, N.B., LAK, C.R., KOPIN, I.J.: Sympathoadrenal responses of spontaneously hypertensive rats to immobilisation stress.
Am. J. Physiol. 236: H 457- H 462 (1979)

61. PROVOOST, A.P., DE JONG, W.:
Differential development of renal, DOCA- salt, and spontaneous hypertension in the rat after neonatal sympathectomy.
Clin. Exp. Hypertension 1: 177-189 (1978)

62. SEN S., SMEBY, R.R., BUMPUS, F.M.:
Renin in rats with spontaneous hypertension.
Circ. Res. 31: 876-880 (1972)

63. OATES, H.F., STOKES, G.S.:
Renin stimulation caused by blood collection techniques in the rat.
Clin. Exp. Pharmacol. Pyhsiol. 1: 495-501 (1981)

64. KEETON, T.K., CAMPBELL, W.B.:
The pharmacologic alteration of renin release.
Pharm. Rev. 31: 81-227 (1981)

65. DIBONA, G.F., RIOS, L.L.:
Mechanism of exaggerated diuresis in spontaneously hypertensive rats.
Am. J. Physiol. 235: F 409- F 416 (1978)

66. WILLIS, L.R., MC CALLUM, P.W., HIGGINS, J.T.R.:
Exaggerated natriuresis in the conscious spontaneously hypertensive rat.
J. Lab. Clin. Med. 87: 265-272 (1976)

67. BYROM, F.B., WILSON, C.A.:
A plethysmographic method for measuring blood pressure in the rat.
J. Physiol.(London) 93: 301-304 (1938)

68. CHIUEH, C.C., KOPIN, I.J.:
Hyperresponsitivty of spontaneously hypertensive rat to indirect measurement of blood pressure.
Am. J. Physiol 234: H690-H695 (1978)

69. WIRGHT, G., KNECHT, E., TORASSON, M.:
Cardiovascular effets of whole-body heating in spontaneously hypertensive rats.
J. Appl.Physiol:Respirat.Environ.Exercise.Physiol. 45: 521-527 (1978)

70. GUYTON, A.C., COLEMAN, T.G., NORMAN, R.A.jr., YOUNG, D.B.:
Mechanisms of essential hypertension
In: Arterial pressure and hypertension, ed. by
Guyton, A.C., pp 457 -469,
Saunders Company, Philadelphia (1980)

71. GUYTON, A.C.:
Physiology of antihypertensive therapy.
In: Arterial pressure and Hypertension ed. by Guyton
A.C., pp 497-505, W.B.Saunders, Philadelphia (1980)

72. REUBI, F.C.:
Role of physical factors in the acute changes in renal
function elicited by antihypertensive drug.
Europ. J. clin. Pharmacol. 13: 185 (1978)

73. VORBURGER, C., BÜTKOFER, E., REUBI, F.C.:
Die akute Wirkung von St-155 auf die kardiale und re-
nale Hämodynamik.
In: Hochdrucktherapie. hrsg. von
Halmeyer, L., S. 86
Thieme-Verlag, Stuttgart (1968)

74. GAVRAS, H., CHAROCOPOS, F., BRUNNER, H., GAVRAS, I.:
Angiotensin converting enzyme inhibition: a new
therapeutic modality.
Bull. N. Y. Acad. Med. 57: 304-310 (1980)

75. SCHMITT, H.:
The pharmacology of clonidine and related products.
In: Antihypertensive Agents, Handbook of Experimen-
tal Pharmacology. Vol. 39,
ed. by F. Gross, pp 299-378
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

76. ITSKOVITZ, H.D.:
Clonidine and the kidney.
J. Cardiovasc.Pharm. 2 (Suppl.1): S47-S60 (1980).

77. CHATTERJEE, K., ADER, R., PARMLEY, W.W.:
Angiotensin converting enzyme inhibitors in congestive heart failure.
In: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Mechanisms of Action and Clinical Implications, ed. by Horovitz, Z.P., pp 285-300, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, München (1981).

78. SWALES, J.D., BING, R.F., HEAGERTY, A., POHL, J.E.F., RUSSELL, G.J., THURSTON, H.:
Treatment of refractory hypertension.
Lancet i, 894-896 (1982)

79. WEBER, M.A., CASE, D.B., BEAR, L., SEALEY, J.E., DRAYER, J.I.M., LOPEZ-OVERJERO, J.A., LARAGH, J.H.:
Renin and aldosterone suppression in the antihypertensive action of clonidine.
Am. J. Cardiol. 38: 825-830 (1976)

80. MUIRHEAD, E.E., PREWITT, R.L., Jr., BRODES, B., BROSIUS, W.L., Jr.:
Antihypertensive action of the orally active converting enzyme inhibitor (SQ 14225) in spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. (Suppl.I) 43: 153-159 (1978)

81. HOLLENBERG, N.K., SWARTZ, S.L., PASSAN, D.R., WILLIAMS,J.H.:
Increased glomerular filtration rate after converting enzyme inibition in essential hypertension.
N.Engl.J.Med. 301: 9-12 (1979)

82. BEIERWALTES, W.H., ARENDSHORST, W.J.:
Renal function of conscious spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 42: 721-726 (1978)

83. DUCHIN, K.L., PETERSON, L.N., BURKE, T.J.:
The effect of Diazoxide on renal hemodynamics and renal water excretion.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 207: 243-248 (1978)

84. RUBIN, A.A., ROTH, F.E., TAYLOR, R.M., ROSENKILDE,H.:
Pharmacology of diazoxide an antihypertensive, nondiuretic benzothiadiazine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 136: 344-352 (1962)

85. BREST, A.N.:
Hemodynamic and cardiac effects of clonidine.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 2 (Suppl.1):S 39-S 46 (1980)

86. COHEN, J.M., O'CONNOR, D.T., PRESTON, R.A., STONE, R.A.:
Reduced renal vascular resistance by clonidine.
Clin. Pharmacol. Ther. 26: 572-577 (1979)

87. LUND-JOHANSON, P.:
Hemodynamic effects of clonidine in man.
In: Regulation of blood pressure by the central nervous system, ed. by Onesti, G., Fernandes, M., Kim, K.E. pp 355-365, Grune & Stratton, New York (1976)

88. YATES, M.S., HILEY, C.R.:
Haemodynamic effects of systemic administration of clonidine in the anaesthetized spontaneously hypertensive rat.
J. Pharm. Pharmacol. 31: 483-485 (1979)

89. BAER, L ., GOODWIN, F.J., LARAGH, J.H.:
Diazoxide-induced renin release in man: Dissociation from plasma and extracellular fluid volume changes.
J. Clin. Endocr. 29: 1107-1109 (1969)

90. O'MALLEY, K., VELASCO, M., WELLS, J., Mc NAY, J.L.:
Control plasma renin activity and changes in sympathetic tone as determinants of minoxidil-induced increase in plasma renin activity.
J. Clin. Invest. 55: 230-235 (1975)

91. UEDA, H., KANEKO, Y., TAKEDA, T., IKEDA, T., YAGI, S.:
Obeservations on the mechanism of renin release by hydralazine in hypertensive patients.
Circ . Res. 16/17 (Suppl.II): 201-206 (1970).

92. SKINNER, S.L., McCUBBIN, J.W., PAGE, I.H.:
Control of renin secretion.
Circ . Res. 15: 64-76 (1964)

93. AYERS, C.R., HARRIS, R.H.jr.,LEFER, L.G.:
Control of renin release in experimental hypertension.
Circ. Res. 24/25, Suppl. I: 103 - 113 (1969)

94. JOHNSON, M.D., MALVIN, R.L.:
Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II.
Am. J. Physiol. 232: F 298 - F 306 (1977)

95. HARRIS, P.J., YOUNG, J.A.:
Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by angiotensin II in the rat kidney.
Pflügers Arch. 367: 295-297 (1977)

96. DAVIS, J.O.:
The control of renin release.
Am. J. Med. 55: 333 - 350 (1973)

97. MITCHELL, H.C., PETTINGER, W.A.:
The hypernoradrenergic state in vasodilator drug-treated hypertensive patients: effect of clonidine.
J. Cardiovasc.Pharmacol. 2: 1-8 (1980)

98. PETTINGER W.A., KEETON,T.K.:
Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilator drug hypotension.
J. Clin. Invest. 55: 236-243 (1975)

99. DI BONA, G.F.:
Neurogenic regulation of tubular sodium reabsorption.
Am. J. Physiol. 233: F 73 - F 81 (1977)

100. MUELLER, J., BARAJAS, L.:
Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey.
J. Ultrastruct. Res. 41: 533 - 549 (1972)

101. SUMMERS,R.J.:
$|^3H|$-Clonidine binding to α-adrenoreceptors in membranes prepared from regions of guinea-pig kidney: Alterations by monovalent and divalent cations.
Br. J. Pharmac. 71: 57 -63 (1980)

102. YOUNG, W.S., KUHAR, M.J.:
α_2-adrenergic receptors are associated with renal proximal tubules.
European. J. Pharmacol. 67: 493 - 495 (1980)

103. BELLO-REUSS, E., TREVINO, D.L., GOTTSCHALK, C.W.:
Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption.
J. Clin. Invest. 57: 1104 - 1107 (1976)

104. MEYER, D.K., PESKAR, B., TAUCHMANN, V., HERTTING,G.:
Potentiation and abolition of the increase in plasma renin activity seen after hypotensive drugs in rats.
Eur. J. Pharmacol. 16: 278-282 (1971)

105. ONESTI, G., SCHWARTZ, A.G., KIM, K.E.:
Antihypertensive effect of clonidine.
Circ. Res. 28/29 (Suppl. II): 53-69 (1971)

106. REID, I.A., MacDONALD, D.M., PACHNIS, B.:
Studies concerning the mechanism of suppression of renin secretion by clonidine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 192: 713-721 (1975)

107. PETTINGER, W.A., KEETON, T.K., CAMPBELL, W.B., HARPER, D.C.:
Evidence for a renal α-adrenergic receptor inhibiting renin release.
Circ. Res. 38: 338-346 (1976)

108. VANDONGEN, R., STRANG, K.D., POESSE , M.H., BIRKENHÄGER, W.H.:
Suppression of renin secretion in the rat kidney by a nonvascular α-adrenergic mechanism.
Circ. Res. 45: 435-439 (1979)

109. HUMPHREYS, M.H., REID, I.A.:
Suppression of antidiuretic hormone secretion by clonidine in the aneasthetized dog.
Kidney Int. 7: 405-412 (1975)

110. OLSEN, K.S.:
Clonidine induced increase of renal prostaglandin activity and water diuresis in conscious dogs.
Europ.J. Pharmacol. 36: 95-101 (1976)

111. BARR, J.G., KAUKER, M.L.:
Renal tubular site and mechanism of clonidine-induced diuresis in rats: Clearance and microcpuncture studies.
J. Pharmacol.Exp. Ther. 209: 389-395 (1979)

112. FOLKOW, B.,GOETHBERG, G. LUNDIN, S., RICKSTEIN,S.E.:
Structural "resetting" of the renal vascular bed in spontaneously hypertensive rats (SHR).
Acta Phys.Scand. 100: 270-272 (1977

113. RUBIN, B., ANTONACCIO, M.J.:
Captopril.
In: Pharmacology of antihypertensive drugs, ed. by. Scriabine, A. pp 21 -42, Raven Press, New York (1980)

114. ANTONACCIO, M.J., KERWIN, L.:
Pre- and postjunctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR- (implications of vascular angiotensin II in hypertension and antihypertensive actions of captopril).
Hypertension 3 (Suppl. I): I-54 - I-62 (1981)

115. Mc CUBBIN, J.W.:
Peripheral effects of angiotensin on the autonomic nervous system.
In:Angiotensin, ed. by Page, I.H., and Bumpus, F.M., pp 417-423, Springer-Verlag, New York (1974)

116. SPERTINI, F., BRUNNER, H.R., WAEBER, B., GAVRAS,H.:
The opposing effects of chronic angiotensin-converting enzyme blockade by captopril on the responses to exogenous angiotensin II and vasopressin vs. norepinephrine in rats.
Circ. Res. 48: 612-618(1981)

117. CLOUGH, D.P., CONWAY, J., HATTON, R., SCOTT, K.L.:
The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on baroreceptor reflexes in conscious dogs during sodium depletion.
J. Physiol.(London) 295: 75P-76P (1979)

118. STEIN, J.H., CONGBALAY, R.C., KARSH, K.L., OSGOOD,R.W. FERRIS, F.T.:
The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in the dog: Evidence for functional nephron heterogeneity.
J. Clin. Invest. 51: 1709-1721 (1972)

Lebenslauf

Frank Thevenod

4. April 1955	geboren in Agadir (Marokko) als 2. Sohn des französischen Schulrats Alain Félicien Thevenod und seiner Ehefrau, Odette Eugénie, geb. Blanc, Volksschullehrerin.
1960 - 1962	Einschulung in Marrakech, Grundschulbesuch in Marrakech und Agadir.
22. August 1962	Tod des Vaters
Dezember 1962	Rückkehr nach Frankreich
Dez.1962 - Dez.1965	Volksschule in Villiers-le-Bel (Seine et Oise), ab Herbst 1965 Gymnasium in Gonesse (Seine et Oise)
Dezember 1965	Übersiedlung nach Frankfurt am Main
Jan. 1966 - April 1966	Besuch des französischen Gymnasiums in Frankfurt am Main.
April 1966 - Aug. 1967	Bornheimer Realschule für Jungen in Frankfurt am Main
ab Herbst 1967	Oberschulbesuch und
im Juni 1974	Abitur am Helmholtz Gymnasium in Frankfurt am Main
Juli 1974	Ablegen der französischen Staatsbürgerschaft. Einbürgerung als Deutscher Staatsbürger.
Oktober 1974	Immatrikulation für das Fach Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main.
April 1975	Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes.
Seit Mai 1978	Tätigkeit als Doktorand bei Prof. Dr. K.-M. Koch (Abteilung f. Nephrologie)
April 1980 - Febr.1981	Ausbildung im praktischen Jahr an der Universitätsklinik der Johann Wolfang Goethe-Universität in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Neurologie.
Juni 1981	Approbation als Arzt..

Juni 1981 - April 1982	Wissenschaftliche Tätigkeit in den Abteilungen für Nephrologie der Universitätskliniken Frankfurt am Main und der Medizinischen Hochschule Hannover. Forschungsschwerpunkte: Polyglobulie nach Nierentransplantation/Urämietoxine.
April - September 1982	Assistenzarzttätigkeit (Abteilung f. Nephrologie) an der Medizinischen Hochschule Hannover. Schwerpunkte: Nephrologie/Dialyse; Beginn des Aufbaus eines Erythropoietinroutinelabors.
seit Oktober 1982	Ableistung des Grundwehrdienstes als Stabsarzt und stellvertretender beratender Sanitätsoffizier in Munster (Niedersachsen).

Frank Thiebaut

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Untersuchungen zur Flüssigkeitsretention bei nichtdiuretischer antihypertensiver Therapie am Modell der spontan hypertensiven Ratte"

im Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für Nephrologie, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K.-M. Koch, mit Untersützung von Herrn Dr. med. U. Frei (Zentrum der Inneren Medizin), Frau I. Scheuermann und Frau J. Siegers (Mikroanalysenlabor) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 19. April 1983

Frank Scheuermann

Abstract

Frank Thevenod

UNTERSUCHUNGEN ZUR FLÜSSIGKEITSRETENTION NICHTDIURETISCHER ANTIHYPERTENSIVER THERAPIE AM MODELL DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE

Am Tiermodell der spontan hypertensiven Ratte (SHR) sollte geklärt werden, ob Flüssigkeitsretention regelhaft während der Therapie der essentiellen Hypertonie mit Antihypertensiva mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen auftritt und eventuell Rückschlüsse auf die Pathogenese der Flüssigkeitsretention gezogen werden können.

In akuten Experimenten an 12 Wochen alten, narkotisierten SHR wurde 3 Stunden nach intraperitonealer (i.p.) oder i.v. Applikation von Minoxidil, Clonidin, Guanethidin, Diazoxid und Captopril eine Blutdrucksenkung von ca. 20 mmHg erzielt. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), renaler Blutfluß (RBF) und Filtrationsfraktion (FF) sowie Urin- und Natriumausscheidung waren die Untersuchungsparameter. In chronischen (12-tägigen) Versuchen an 6-8 Monate alten, wachen Tieren wurde der systolische Blutdruck um 50 mmHg durch intraperitoneale (osmotische Minipumpen) oder perorale Gabe von Minoxidil, Clonidin, Guanethidin und Captopril gesenkt. Der relative Gesamtkörperwassergehalt (%Ges.K.W.) wurde vor und nach 12-tägiger Therapie mittels markiertem Tritiumwasser bestimmt. Abschließend wurden an den anästhesierten Tieren die renale Hämodynamik und Flüssigkeitsbilanz wie in den akuten Experimenten untersucht.

Eine akute Blutdrucksenkung ließ bei allen Pharmaka, mit Ausnahme von Captopril, die renale Hämodynamik unverändert, verglichen mit den Kontrolltieren. Captopril behandelte Tiere zeigten eine Zunahme von GFR, RBF und FF. Minoxidil, Diazoxid und Guanethidin führten zu einer signifikanten Verminderung von Urin- und Natriumausscheidung. Clonidin veränderte diese Parameter nicht, während Captopril sogar eine diuretische und natriuretische Wirkung zeigte.

Nach chronischer Blutdrucksenkung war das %Ges.K.W. bei den Kontrolltieren unverändert (74,21±1,76 vs. 74,85±1,75%). Minoxidil (72,89±2,35 vs. 76,57±2,97%, $p<0,0025$) und Guanethidin (73,98 ±1,44 vs. 77,58±2,70%, $p < 0,0025$) zeigten einen signifikanten Anstieg, Clonidin einen nichtsignifikanten Abfall (74,96±3,10 vs. 72,06±2,91%) und Captopril eine signifikante Abnahme des %Ges.K.W. (75,50±0,99 vs. 72,13±1,72, $p<0,005$). Die Captopril-Kontrollgruppe zeigte hingegen keine Änderung dieses Parameters (75,50±1,96 vs. 74,87±2,62%). In den Abschlußexperimenten war die renale Hämodynamik in allen Tiergruppen vergleichbar. Die Natrium- und Urinausscheidung war bei Minoxidil und Guanethidin signifikant geringer. Bei Clonidin und Captopril fanden sich keine signifikanten Änderungen gegenüber den Kontrollen.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß Substanzen, die mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und dem sympathischen Nervensystem (SN) interferieren, wie Captopril und Clonidin, nicht zur Flüssigkeitsretention führen, im Gegensatz zu den Vasodilatoren Minoxidil und Diazoxid sowie dem peripheren Inhibitor des sympathischen Nervensystems Guanethidin. Offenbar sind RAAS und SN als gegenregulatorische Achsen der Flüssigkeitshomöostase nach Blutdrucksenkung wirksam. Diese Effekte sind nicht durch Änderungen der globalen renalen Hämodynamik vermittelt.

KOCZY-DRUCK, Oppenheimer Landstr. 29, 6000 Frankfurt 70, Tel. 62 21 91